Modern Rheumatology

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издается с 2007 г.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ
акад. РАМН **Е.Л. Насонов**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
В.Г. Барскова, *докт. мед. наук*

Ответственный секретарь
О.Н. Егорова, *канд. мед. наук*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Б.С. Белов, *докт. мед. наук*
Е.А. Голушко, *докт. мед. наук*
И.С. Дыдыкина, *канд. мед. наук*
Д.Е. Каратеев, *докт. мед. наук*
А.Е. Каратеев, *докт. мед. наук*
И.П. Никишина, *канд. мед. наук*
Н.В. Торопцова, *докт. мед. наук*
Н.А. Шостак, *докт. мед. наук*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Л.Э. Атаханова *(Узбекистан)*
А.В. Глазунов *(Москва)*
В.О. Горбачев *(Германия)*
Л.Г. Гроппа *(Молдова)*
А.И. Дубиков *(Владивосток)*
И.В. Егоров *(Москва)*
Н.В. Загородний *(Москва)*
И.А. Зборовская *(Волгоград)*
Т.К. Логинова *(Москва)*
Л.В. Лучихина *(Москва)*
К.А. Лыткина *(Москва)*
Н.А. Мухин *(Москва)*
С.Е. Мясоедова *(Иваново)*
О.А. Назарова *(Иваново)*
Б.Ф. Немцов *(Киров)*
Ш.Ф. Одинаев *(Таджикистан)*
Л.А. Стаднюк *(Москва)*
С.Ш. Сулейманов *(Хабаровск)*
Т.Д. Тябут *(Беларусь)*
Н.А. Хитров *(Москва)*
П.А. Чижов *(Ярославль)*

SCIENTIFIC SUPERVISOR
acad. RAMS **E.L. Nasonov**

EDITOR-IN-CHIEF
V.G. Barskova, *MD*

Executive Secretary
O.N. Egorova, *PhD*

EDITORIAL BOARD
B.S. Belov, *MD*
I.S. Dydykina, *PhD*
E.A. Golushko, *MD*
D.E. Karateyev, *MD*
A.E. Karateyev, *MD*
I.P. Nikishina, *PhD*
N.V. Toroptsova, *MD*
N.A. Shostak, *MD*

EDITORIAL BOARD
L.E. Atakhanova *(Uzbekistan)*
A.V. Glazunov *(Moscow)*
V.O. Gorbachev *(Germany)*
L.G. Groppa *(Moldova)*
A.I. Dubikov *(Vladivostok)*
I.V. Yegorov *(Moscow)*
N.V. Zagorodniy *(Moscow)*
I.A. Zborovskaya *(Volgograd)*
T.K. Loginova *(Moscow)*
L.V. Luchikhina *(Moscow)*
K.A. Lytkina *(Moscow)*
N.A. Mukhin *(Moscow)*
S.Ye. Myasoyedova *(Ivanovo)*
O.A. Nazarova *(Ivanovo)*
B.F. Nemtsov *(Kirov)*
Sh.F. Odinayev *(Tadzhikistan)*
L.A. Stadnyuk *(Moscow)*
S.Sh. Suleimanov *(Khabarovsk)*
T.D. Tyabut *(Belarus)*
N.A. Khitrov *(Moscow)*
P.A. Chizhov *(Yaroslavl)*

3'12

Предпечатная подготовка **ООО «ИМА-ПРЕСС»**

Адрес редакции:
123104, Москва, а/я 68, ООО «ИМА-ПРЕСС»
Телефон: (495) 941-99-61
e-mail: info@ima-press.net;
podpiska@ima-press.net

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 «Пресса России»: 42195

Электронная версия журнала — на сайте издательства ООО «ИМА-ПРЕСС»: **http://www.ima-press.net**
в Научной электронной библиотеке: **http://www.elibrary.ru**
на сайте НИИР РАМН: **http://rheumatology.beweb.ru/doctor/zhurnaly/sr/**

Современная ревматология, 2012, №3, 1–92

Отпечатано в типографии **«Деком»**

Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ОБЗОРЫ

Б.С. Белов, Г.М. Тарасова, М.С. Наумцева

Вакцинация в ревматологии: современность и перспективы **15**

ЛЕКЦИИ

А.М. Сатыбалдыев

Гигантоклеточный артериит. Часть I. Терминология, классификация, клинические проявления, диагностика **23**

Ю.Л. Корсакова

Псориаз и псориатический артрит: актуальные вопросы **28**

Ю.А. Олюнин

Боль в области шеи и плечевого сустава в практике ревматолога **32**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин, Е.С. Позднякова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, А.В. Смирнов, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов

Инфликсимаб в российской клинической практике **37**

М.С. Светлова

Патогенетическое лечение остеоартроза коленных суставов **44**

М.С. Елисеев, И.С. Денисов, В.Г. Барскова

Применение цитрата уралит-У у больных подагрой и нефролитиазом **49**

М.В. Склянова, А.Н. Калягин

Первичная медико-санитарная помощь больным подагрой **52**

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Н.В. Торопцова, С.Г. Аникин

Проблема боли в спине у больных остеопорозом **56**

С.О. Салугина, Е.С. Федоров, Н.Н. Кузьмина

Опыт применения ингибитора ИЛ 1β (анакинра) у пациента с CINCA/NOMID-синдромом **60**

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Р.М. Балабанова

Ревматоидный артрит, остеопороз, возможности коррекции минеральной плотности костной ткани **66**

О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова

Деносумаб – первый генно-инженерный препарат для лечения остеопороза **68**

Ю.Л. Корсакова

Перспективы применения целекоксиба у пациентов с анкилозирующим спондилитом: влияние на замедление прогрессирования заболевания **74**

С.Г. Аникин, Л.И. Алексеева

Хондроитина сульфат: механизмы действия, эффективность и безопасность при терапии остеоартроза **78**

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Важнейшие шаги в изучении остеопороза и остеоартроза **83**

ПИСЬМО РЕДАКТОРА

В.Г. Барскова

Что должен знать терапевт о ведении больного острым подагрическим артритом **84**

ЮБИЛЕЙ

Поздравляем Татьяну Андреевну Шелепину **88**

Юрий Аркадьевич Горяев (к 80-летию со дня рождения) **90**

CONTENTS

REVIEWS

B.S. Belov, G.M. Tarasova, M.S. Naumtseva

Vaccination in rheumatology: the present and prospects **15**

LECTURES

A.M. Satybaldyev

Giant cell arteritis. Part I. Terminology, classification, clinical manifestations, diagnosis **23**

Yu.L. Korsakova

Psoriasis and psoriatic arthritis: Topical issues **28**

Yu.A. Olyunin

Pain in the neck and shoulder joint in a rheumatologist's practice **32**

ORIGINAL INVESTIGATIONS

G.V. Lukina, Ya.A. Sigidin, E.S. Pozdnyakova, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, A.V. Smirnov, S.I. Glukhova, E.L. Nasonov

Infliximab in Russian clinical practice **37**

M.S. Svetlova

Pathogenetic treatment for knee osteoarthrosis **44**

M.S. Eliseyev, I.S. Denisov, V.G. Barskova

Experience with Uralyt-U citralite used in patients with gout and nephrolithiasis **49**

M.V. Sklyanova, A.N. Kalyagin

Primary health care to patients with gout **52**

CLINICAL OBSERVATIONS

N.V. Toroptsova, S.G. Anikin

Problem of back pain in patients with osteoporosis **56**

S.O. Salugina, E.S. Fedorov, N.N. Kuzmina

Experience with an IL-1β inhibitor (anakinra) in a patient with CINCA/NOMID syndrome **60**

PHARMACOTHERAPY

R.M. Balabanova

Rheumatoid arthritis, osteoporosis, possibilities for the correction of bone mineral density **66**

O.A. Nikitinskaya, N.V. Toroptsova

Denosumab is the first gene engineered agent for the treatment of osteoporosis **68**

Yu.L. Korsakova

Prospects for the use of celecoxib in patients with ankylosing spondylitis: impact on retarding disease progression **74**

S.G. Anikin, L.I. Alekseeva

Chondroitin sulfate: the mechanisms of action, its efficacy and safety in the therapy of osteoarthrosis **78**

PRESS RELEASE

The most important steps in studying osteoporosis and osteoarthrosis **83**

THE EDITOR'S LETTER

V.G. Barskova

What must a therapist be aware of the management of a patient with acute gouty arthritis? **84**

ANNIVERSARY

Congratulate Tatiana Andreyevna Shelepina **88**

Yuri Arkadyevich Goryaev (on the occasion of the 80th anniversary of his birth) **90**

ОБЗОРЫ

Вакцинация в ревматологии: современность и перспективы

Б.С. Белов, Г.М. Тарасова, М.С. Наумцева
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

В современной ревматологии коморбидные инфекции (КИ) оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при системных болезнях соединительной ткани. В связи с этим большое внимание уделяется активному внедрению в ревматологическую практику различных вакцин. Многочисленные данные свидетельствуют об отсутствии негативного влияния иммунизации на течение основного ревматического заболевания (РЗ). Продемонстрированы эффективность и безопасность вакцинации, направленной на предупреждение инфекций дыхательных путей как наиболее значимых КИ при РЗ. Представлены основные положения рекомендаций EULAR по вакцинации у больных РЗ, а также ключевые направления будущих исследований по данной проблеме.

Ключевые слова: *ревматические заболевания, коморбидные инфекции, вакцинация.*
Контакты*: Борис Сергеевич Белов* ***belovbor@yandex.ru***

Vaccination in rheumatology: the present and prospects
B.S. Belov, G.M. Tarasova, M.S. Naumtseva
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

In modern rheumatology, comorbid infections (CIs) have a great impact on morbidity and mortality, in systemic connective tissue diseases in particular. In this connection, much attention is given to the intense introduction of different vaccines into rheumatological care. Much evidence suggests that immunization has no negative influence on the course of the underlying rheumatic disease (RD). The efficiency and safety of vaccination to prevent respiratory tract infections as the most important CIs are demonstrated. The fundamentals of the EULAR vaccination guidelines and the key areas of future investigations into this problem are presented.

Key words: *rheumatic diseases, comorbid infections, vaccination.*
Contact: *Boris Sergeyevich Belov* ***belovbor@yandex.ru***

В современных условиях инфекционные заболевания по-прежнему остаются актуальной социальной и медицинской проблемой. Их фактическая распространенность значительно шире официально регистрируемой. Инфекции являются одной из ведущих причин смерти в странах с различным уровнем экономического развития. По данным ВОЗ, на долю инфекционных болезней приходится около 25% всех смертей в мире, а в развивающихся странах этот показатель возрастает до 45%. Казалось бы, в эпоху вакцин и антибиотиков контроль над этими болезнями вполне реален, однако статистические данные свидетельствуют о том, что в глобальном масштабе ситуация не улучшается.

В ревматологии коморбидные инфекции (КИ) оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани. По нашим данным, в 2002–2005 гг. частота КИ у стационарных больных с ревматическими заболеваниями (РЗ) составила 9,7%, при этом частота вторичных инфекций была максимальной у больных ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ) – 38,1 и 19,7% соответственно [1].

Хорошо известна высокая частота КИ, осложняющих течение РА. У больных РА они развиваются в 1,5 раза чаще, чем в популяции, и являются второй по частоте (после активности болезни) причиной смерти [2]. При СКВ частота КИ за последние 30 лет существенно не изменилась и составляет от 27 до 58% [3–5]. В качестве причин летальности при СКВ инфекции также занимают вторую позицию, уступая лишь активности болезни, а по некоторым данным, опережая ее (табл. 1), и, как показывает мультивариантный анализ, относятся к основным предикторам летального исхода [12].

В целом в структуре инфекционных осложнений у пациентов с РЗ лидирующее место занимают пневмонии (22–67%; рис. 1). Их частота у больных РА составляет, по разным данным, от 2,4 до 8,3% [22, 23], или 5,9–17 случаев на 1000 пациентов-лет [18, 20, 23, 24]. Ретроспективный анализ свидетельствует о том, что факторами риска развития пневмонии у больных РА явились высокая активность болезни, наличие хронических заболеваний легких, отсутствие приема базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и монотерапия глюкокортикоидами (ГК) [25]. При СКВ частота пневмонии колеблется от 6 до 28% [4, 26, 29]. Смертность от пневмонии при РА составляет 8–22% [2, 27, 28], при СКВ – от 23 до 27% [11, 29–31], при РЗ в целом – от 11 до 22% [16, 18].

В последние десятилетия в ревматологии произошли существенные изменения, связанные в первую очередь с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза РЗ. Однако по мере накопления мирового клинического опыта стала очевидной связь применения этих препаратов с нарастающим риском развития инфекций разнообразной природы и локализации. При этом подавляющее большинство авторов

Таблица **1**. *Причины летальных исходов при СКВ (в %)*

Автор	Активность болезни	Инфекции	Кардиоваскулярная патология
D.J. Wallace и соавт. [6]	20	21	20
S. Rosner и соавт. [7]	33	33	3
T. Helve [8]	52	17	6
M.M. Ward и соавт. [9]	34	22	16
Е.Л. Лучихина [10]	44	30	20
J. Nossent и соавт. [11]	22	23	18

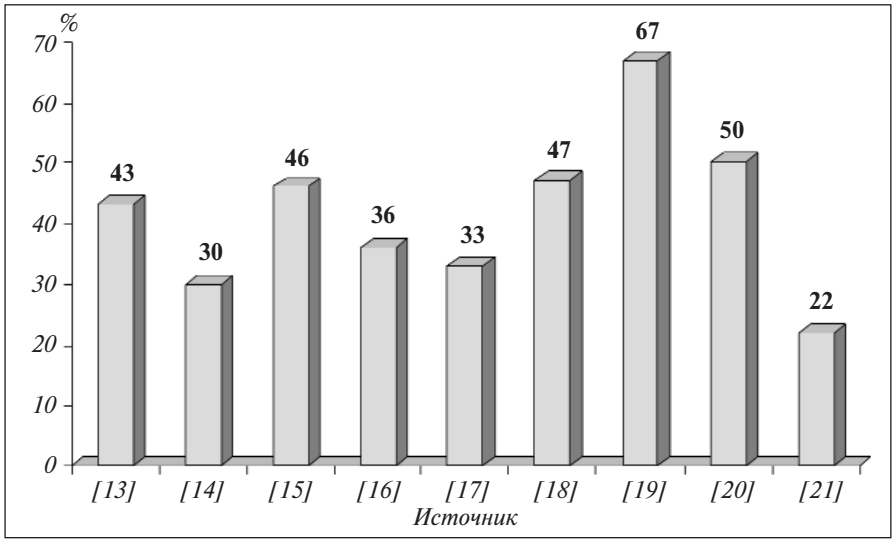


Рис. 1. *Частота пневмонии в структуре КИ при РЗ*

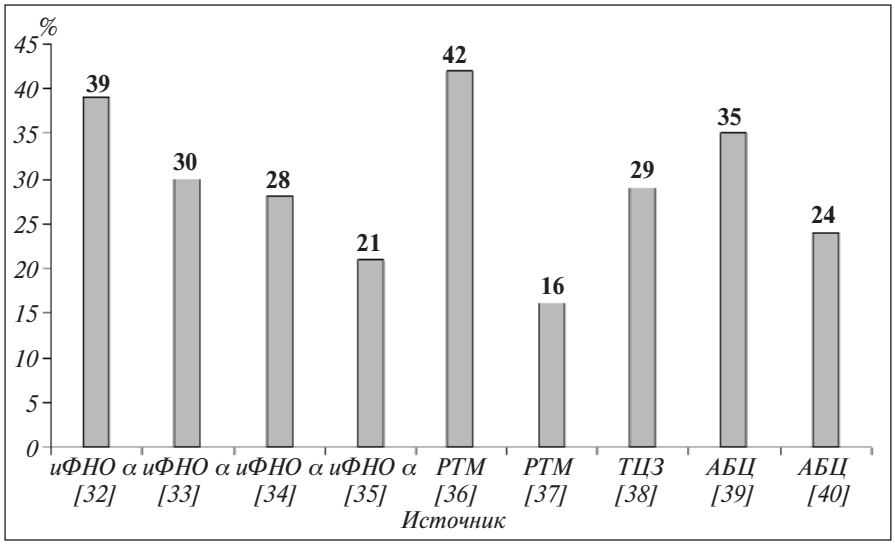


Рис. 2. *Частота пневмонии в структуре инфекций, развивающихся при терапии ГИБП. иФНО α – ингибитор ФНО α*

отмечают преобладание пневмонии среди всех серьезных инфекций, осложняющих терапию ГИБП (рис. 2).

В настоящее время в арсенале врачей имеется достаточно антиинфекционных препаратов. Но только с их помощью решить все проблемы, связанные с инфекциями в ревматологии, как и в других областях медицины, невозможно. Поэтому в ближайшем будущем большое внимание будет уделено созданию, совершенствованию и активному внедрению в клиническую практику различных вакцин.

Иммунизация – один из самых эффективных методов профилактики инфекций и наиболее важное достижение медицины XX в. В то же время большинство хронических заболеваний, прежде всего, аутоиммунной природы, многие практикующие врачи продолжают рассматривать как противопоказания для вакцинации.

Не могут ли механизмы, которые обусловливают повышенную восприимчивость больных с РЗ к инфекциям, вызвать ослабленный иммунный ответ на вакцину? Не приведет ли вызванная вакциной активизация иммунной системы к развитию или обострению уже имеющегося РЗ? Эти два вопроса до последнего времени оставались главными сдерживающими факторами широкого применения вакцинации в ревматологии.

Весьма показательны результаты своеобразного аудита, проведенного французскими и британскими авторами [41, 42]. Оказалось, что частота охвата вакцинацией против гриппа и пневмококковой инфекции в обеих когортах больных РЗ была достаточно низкой (субоптимальной) – 28 и 37% соответственно. Одна из главных причин этого – отсутствие рекомендаций в отношении вакцинации со стороны лечащих врачей.

До настоящего времени механизмы развития аутоиммунных заболеваний после вакцинации до конца неясны. Некоторые исследователи рассматривают в качестве «виновников» этого адъюванты и микробные агенты, содержащиеся в вакцинах [43, 44]. При этом наиболее частым механизмом развития аутоиммунных реакций в ответ на действие инфекционного

агента является феномен молекулярной (или антигенной) мимикрии. Суть его в том, что при наличии у макроорганизма и компонентов вакцины общих антигенных детерминант инициируемый иммунный ответ приводит к возникновению перекрестных реакций со схожими аутоантигенами поражаемых тканей человека. Особенность этого феномена – сохранность аутоиммунных реакций даже после элиминации первичного антигена. Полагают, что данный эффект обеспечивается изменением антигенной структуры белковых молекул макроорганизма, высвобождением из клеток большого количества неизмененного белка (вирус-опосредованная токсичность), экспрессией «спящего» гена, высокой локальной концентрацией цитокинов. Эти механизмы могут обусловить аутоиммунный процесс как по отдельности, так и в сочетании.

Таблица **2**. *Требования Европейского комитета по патентованным лекарственным препаратам к противогриппозным вакцинам (CPMP/EWP/1045/01)*

Параметр	Возрастная группа, годы	
	18–60	старше 60
Частота серопротекции, %[1]	>70	>60
Частота сероконверсии, %[2]	>40	>30
Фактор конверсии [3]	>2,5	>2,0

Примечание. [1] – доля лиц с поствакцинальными титрами антител к гемагглютинину (анти-ГА) вируса гриппа >1:40; [2] – доля лиц с 4-кратным по сравнению с исходным нарастанием титров анти-ГА вируса гриппа после вакцинации или доля лиц с титром после вакцинации >1:40 среди имевших исходный титр <1:10; [3] – средняя кратность увеличения антительного ответа, выраженного в СГТ = $СГТ_{после}/СГТ_{до}$.

Также существует мнение, что с проведением массовой иммунизации уменьшилась частота инфекционных заболеваний и таким образом произошло переключение с Th_2-иммунного ответа на Th_1-обусловленный аутоиммунитет, что и привело к нарастанию аутоиммунной патологии [45, 46]. Вместе с тем многочисленные данные свидетельствуют об отсутствии значимого негативного влияния иммунизации на течение основного РЗ.

Как уже отмечалось, наиболее серьезными в отношении морбидности и летальности у больных РЗ являются инфекции дыхательных путей. Поэтому подавляющее число работ, посвященных вакцинации при РЗ, касаются предупреждения именно этих инфекций.

В конце 1970-х гг. в США в рамках Национальной программы по вакцинации против гриппа было выполнено 5 аналогичных по дизайну исследований [47–51], цель которых – изучение эффективности и переносимости моно- и бивалентной противогриппозных вакцин у больных СКВ в неактивной фазе заболевания. В абсолютном большинстве случаев продемонстрирована высокая иммуногенность вакцины, показатели сероконверсии (табл. 2) были аналогичны таковым в контрольной группе. Обострение заболевания зарегистрировано у 4 (3,2%) из 125 вакцинированных больных СКВ и у 1 (4,8%) из 21 пациента, которому вакцинация не проводилась.

По данным M. Abu-Shakra и соавт. [52–54], применение 3-валентной противогриппозной сплит-вакцины у 24 больных СКВ не привело к изменению индекса активности (SLEDAI) ни в одном случае за 12 нед наблюдения. На 6-й неделе отмечено транзиторное повышение титров аутоантител (анти-Sm, анти-RNP, анти-Ro, анти-КЛ) без признаков обострения заболевания. По сравнению с общей популяцией поствакцинальная концентрация антител к вирусу гриппа была меньшей (но не ниже протективного уровня), что наблюдалось, как правило, у пациентов, получавших лечение преднизолоном в суточной дозе >10 мг или азатиоприном, но не метотрексатом (МТ). В целом по группе частота сероконверсии в зависимости от штамма вируса колебалась от 37,5 до 62,5%.

С учетом нарастания частоты эпидемий гриппа в последние годы существенно увеличилось число публикаций, посвященных проблеме противогриппозной иммунизации различных контингентов населения, включая больных с РЗ. Так, в работах голландских авторов [55] наблюдаемое у больных СКВ снижение Т-клеточного иммунного ответа на противогриппозную вакцину ассоциировалось с терапией преднизолоном и/или азатиоприном. Повторная (бустерная) вакцинация вызывала нарастание показателей сероконверсии и среднего геометрического титра (СГТ) поствакцинальных антител только у больных СКВ, которые не были вакцинированы в течение предыдущего года [56].

В наблюдательном проспективном исследовании, выполненном во Франции, изучали эффективность и безопасность моновалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа H1N1 у 111 больных СКВ. С учетом потенциального бустерного эффекта вакцину вводили дважды с 3-недельным интервалом. На 21-й день исследования показатели иммуногенности вакцины были следующими: частота серопротекции – 66,7% (95% ДИ 57,9–69,5%), частота сероконверсии – 60,4% (95% ДИ 51,3–69,5%), фактор конверсии – 8,5 (95% ДИ 3,2–12). К 42-му дню исследования указанные параметры составили 80% (95% ДИ 72,5–87,5%), 71,8% (95% ДИ 63,4–80,2%) и 10,3 (95% ДИ 2,9–14,2%) соответственно, что полностью удовлетворяло требованиям Европейского комитета к противогриппозным вакцинам (см. табл. 2). При мультивариантном анализе иммуногенность вакцины была достоверно ниже у больных СКВ с лимфопенией ($p<0,0001$) и при лечении иммуносупрессивными препаратами ($p<0,001$). Нарастания активности болезни, оцениваемой по шкалам SELENA–SLEDAI, BILAG и SLAG, не отмечалось [57].

S.R. Crove и соавт. [58] наблюдали 72 больных СКВ, которых в соответствии с иммунологическими показателями после введения 3-валентной противогриппозной вакцины, поделили на 2 подгруппы – «низких» и «высоких ответчиков» (по 36 человек в каждой). Среди «низких ответчиков» достоверно чаще ($p=0,03$) встречались лица европеоидной расы, пациенты с гемолитической анемией ($p=0,009$), высокими титрами антинуклеарного фактора ($p=0,04$), а также получавшие лечение преднизолоном в дозе ⩾10 мг/сут ($p=0,04$).

При изучении эффективности и безопасности 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у 73 больных СКВ удвоение титров специфического антипневмококкового IgG выявлено в 85,7% случаев, в течение 3 мес наблюдения обострений заболевания или иных побочных эффектов не отмечено [59]. Безопасность этой вакцины под-

тверждена в другом исследовании, включавшем 24 больных СКВ, у которых показатели шкалы SLEDAI исходно и через 2 мес после иммунизации практически не различались и составляли 4,41±2,92 и 4,47±3,11 соответственно [60].

Следовательно, «...безопасность и иммуногенность вакцин против пневмококка и вируса гриппа, о которых впервые сообщалось в конце 1970-х гг., теперь при СКВ подтверждена. Доказательства обострения болезни отсутствуют. У больных СКВ формируются протективные антитела, несмотря на активность болезни и применение иммуносупрессоров. Интересно, что гуморальный иммунный ответ на эти вакцины является антиген-специфическим и не зависит от продукции анти-ДНК-антител, а индукция аутоиммунного феномена является редким событием» [61].

В многочисленных работах продемонстрированы эффективность и безопасность вакцинации у больных РА. Так, в проведенном в Швеции эпидемиологическом исследовании EIRA установлено отсутствие нарастания случаев возникновения или обострения РА, включая как позитивные в отношении антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), так и негативные формы, на протяжении 5 лет после иммунизации наиболее распространенными вакцинами. Авторы [62] настоятельно подчеркивают, что необходимо довести эти данные до сведения работников здравоохранения с целью инициировать вакцинацию у больных РА в соответствии с национальными программами иммунизации.

В ходе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования изучали иммуногенность и безопасность 3-валентной противогриппозной вакцины у 126 больных РА. Частота обострений у иммунизированных пациентов была такой же, как у больных, которых не вакцинировали, а параметры нарастания титров специфических антител были сопоставимы с таковыми в контроле (здоровые). Показатели сероконверсии у иммунизированных больных РА составили 77; 50 и 37% для A/H3-, A/H1- и B-антигенов вакцины соответственно [63].

В настоящее время активно изучаются иммуногенность и безопасность вакцинации у больных РА, получающих как БПВП, так и ГИБП.

Итальянские исследователи наблюдали 10 больных РА с низкой воспалительной активностью (DAS 28 <4) или отсутствием таковой до и после иммунизации противогриппозной сплит-вакциной. В группы сравнения вошли 10 больных РА, не получавших вакцину, и 10 здоровых вакцинированных. Все больные РА основной и контрольной групп получали лечение преднизолоном (<10 мг/сут) в сочетании с МТ (10 мг/нед) или циклоспорином А (<3 мг/кг/сут). Обострения РА наблюдались в одинаковом числе случаев в основной (2/10) и контрольной (3/10) группах. Содержание субпопуляций лимфоцитов, включая регуляторные Т-клетки, значимых различий у больных РА через 1; 3 и 6 мес после вакцинации по сравнению с контролем не претерпело. При этом концентрация поствакцинальных антител была ниже, чем в контроле, но сохранялась на протективном уровне. Показатели сероконверсии для антигена A/H1 составили 40%; A/H2 – 50% и B – 20%. В течение 6 мес контрольного периода случаев заболевания гриппом в основной группе не отмечено [64].

Эффективность и безопасность 3-валентной вакцины против гриппа продемонстрирована в исследовании L. Stojanovich [65], включавшем 54 больных РА, 23 из которых были иммунизированы. В течение 1 года наблюдения случаев пневмонии или обострения РА не было. Однако в группе вакцинированных пациентов значительно реже отмечалось развитие острого бронхита, при котором требовалось назначение антибиотиков (4,3 и 23,6% соответственно, p<0,05), а также различных респираторных вирусных инфекций (8,7 и 61,3% соответственно, p<0,05).

Исследование O. Elkayam и соавт. [66] включало 43 больных РА и 17 здоровых (контроль), которых иммунизировали 3-валентной противогриппозной сплит-вакциной. 20 больных РА получали инфликсимаб (ИНФ), 23 – БПВП. В первой группе выделены 2 подгруппы: а) вакцинация в день применения ИНФ (n=13); б) вакцинация через 3 нед после введения ИНФ (n=7). Значимой отрицательной динамики РА на протяжении 6 нед наблюдения не выявлено. В отличие от других испытуемых, у больных подгруппы б отмечено нарастание титров антител только к 1 из 3 антигенов, входящих в состав вакцины. Кроме того, у этих же пациентов показатели сероконверсии были наиболее низкими: 45; 60 и 44% для A/H1-, A/H3- и B-антигенов соответственно.

I. Fomin и соавт. [67] показали, что у 82 больных РА 3-валентная сплит-вакцина против гриппа генерировала хороший гуморальный ответ, хотя и меньший, чем у 30 здоровых (контроль). Лечение преднизолоном, МТ, ИНФ или этанерцептом (ЭТЦ) не оказывает существенного влияния на уровень поствакцинального ответа. Через 6 нед после вакцинации показатели сероконверсии в основной и контрольной группах были следующими: 67 и 87% для B- , 53 и 54% для A/H3- , 53 и 68% для A/H1-антигенов. Обострение РА не отмечено ни в одном случае в течение 6 мес наблюдения.

В многоцентровом двойном слепом исследовании [68] после назначения противогриппозной вакцины протективный уровень антител у больных РА, получавших адалимумаб, не отличался от такового в плацебоконтроле (98 и 94,55% соответственно). По данным этих же авторов, протективные уровни антител после введения 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины также были аналогичными в указанных группах (85,9 и 81,7% соответственно).

В исследовании M. Kapetanovic и соавт.[69], включавшем 149 больных РА, максимальный поствакцинальный ответ на пневмококковые антигены 23F и 6B зарегистрирован у пациентов, которым проводилась терапия биологическими агентами (ИНФ, ЭТЦ), по сравнению с группами, получавшими комбинированное лечение (p=0,037) или МТ в отдельности (p<0,001). На этой же группе больных авторы продемонстрировали достоверное нарастание поствакцинальных титров ко всем 3 антигенам противогриппозной вакцины [70].

Значимость антипневмококковой иммунизации у больных РА, получавших МТ, подчеркивается британскими авторами [71]. Показано, что отсутствие вакцинации приводило к достоверному нарастанию риска развития пневмонии в 9,7 раза (p=0,005).

Иммуногенность и безопасность 3-валентной субъединичной противогриппозной вакцины изучали у 23 больных РА, получавших ритуксимаб (РТМ), 20 – МТ и 29 здоровых. В группе РТМ вакцинацию выполняли через 4–8 нед (11 больных – ранняя подгруппа) или спустя 6–10 мес (12 больных – поздняя подгруппа) после инфузии препарата. СГТ антител ко всем 3 штаммам вакцины значимо нарастали

как у здоровых (контроль), так и в группе МТ, и практически не менялись при лечении РТМ. Фактор конверсии также был достоверно большим у здоровых (p=0,001 для A/H1N1-штамма и p=0,03 для B-штамма) и группе МТ (p<0,001 для штаммов A/H3N2 и A/H1N1) по сравнению с РТМ [72]

Примечательно, что в группе РТМ у больных, которые были вакцинированы от гриппа в течение года, предшествовавшего включению в настоящее исследование, уровень поствакцинального ответа для A/H1N1-штамма был значимо более высоким, чем у невакцинированных пациентов (p=0,007).

Обращает на себя внимание то, что в поздней подгруппе больных, получавших РТМ, наблюдали достоверный рост поствакцинальных уровней СГТ (p=0,04 для A/H3N2-штамма, p=0,003 для A/H1N1-штамма и p=0,007 для B-штамма) и значимое нарастание показателей фактора конверсии (p=0,041 для A/H3N2-штамма, p=0,043 для A/H1N1-штамма) по сравнению с ранней подгруппой. Данное обстоятельство в определенной степени указывает на вероятность восстановления гуморального иммунного ответа спустя 6–10 мес после лечения РТМ.

Показатели серопротекции в группе РТМ по сравнению с другими испытуемыми были достоверно более низкими для всех 3 штаммов противогриппозной вакцины.

Таким образом, авторы делают вывод о целесообразности ежегодной вакцинации больных РА против гриппа. При этом иммунизация противогриппозной вакциной должна проводиться до начала планируемой терапии РТМ.

В многоцентровом контролируемом сравнительном исследовании сопоставляли иммуногенность и безопасность столбнячного анатоксина (Т-клеточно-зависимый антиген) и 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (Т-независимый антиген) у больных РА, получавших РТМ в сочетании с МТ или только МТ (контрольная группа). Иммунизацию указанными вакцинами проводили через 24 и 28 нед соответственно после начала лечения РТМ. Ответ на противостолбнячную вакцину был аналогичным в обеих группах. Однако доля больных с поствакцинальным ответом на каждый из 12 пневмококковых серотипов через 4 нед после иммунизации была существенно ниже в группе РТМ. У этих же больных были снижены поствакцинальный ответ на определенное количество серотипов пневмококка и постиммунизационные СГТ антипневмококкового IgG по сравнению с пациентами, получавшими только МТ. Случаев обострения РА или развития серьезных инфекций не наблюдали. Подчеркивается, что у больных РА, получающих лечение РТМ, иммунизация пневмококковой вакциной безопасна, но для повышения поствакцинального ответа она должна проводиться до начала анти-B-клеточной терапии [73].

В исследовании ARRIVE изучали эффективность и переносимость пневмококковой вакцины у 21 больного РА при лечении абатацептом (АБЦ) в дозе 10 мг/кг в сочетании с МТ. Пациентов вакцинировали за 7 дней до введения очередной дозы АБЦ. Через 1 мес после вакцинации положительный постиммунизационный ответ на ⩾1 серотип вакцины зарегистрирован у 81% больных, ⩾2 – у 71%, ⩾3 – у 48%, ⩾4 – у 33%. Как подчеркивают авторы [74], несмотря на определенное ингибирующее влияние в отношении гуморального постиммунизационного ответа, применение указанной вакцины на фоне лечения АБЦ вполне допустимо, но полученные результаты требуют подтверждения в крупномасштабных исследованиях. По мнению экспертов Французского общества ревматологов [75], оптимальной считается временная отмена терапии АБЦ за 3 мес до любой вакцинации. В случае явной необходимости иммунизация инактивированными вакцинами может быть проведена в любое время.

Японские ученые [76] сообщили о результатах открытого сравнительного исследования эффективности и переносимости 3-валентной противогриппозной вакцины у 134 больных РА. 1-я группа (62 больных) получала тоцилизумаб (ТЦЗ), 2-я (49) – ТЦЗ+МТ, 3-я (65) – МТ, 4-я (18) служила контролем. Длительность наблюдения составила 4–6 нед. В 1-й группе показатели протективной концентрации антител к различным антигенам вакцины колебались от 65 до 90%, во 2-й – от 75 до 80%, в 3-й – от 70 до 75%, в 4-й – от 65 до 70%. Значения фактора конверсии составили: 5–12; 5,4–14,5 и 5,8–11,2 соответственно. По мнению авторов, лечение ТЦЗ значимо не влияет на уровни поствакцинального гуморального иммунного ответа. Подобного же мнения придерживаются и французские исследователи [77].

Учитывая высокий риск развития герпес-вирусной инфекции (в том числе тяжело протекающих форм) у больных РЗ, несомненный интерес представляет выполненное американскими авторами ретроспективное исследование эффективности и переносимости противогерпетической вакцины более чем у 400 тыс пациентов, включая 292 169 больных РА и 4026 анкилозирующим спондилитом. У невакцинированных больных частота герпес-вирусной инфекции составила 11,6, у вакцинированных – 6,7 на 1000 пациентов-лет. Примечательно, что среди вакцинированных больных, получавших ГИБП, не отмечено ни одного случая активизации герпес-вирусной инфекции в течение 2 лет наблюдения. В целом риск развития указанной инфекции у вакцинированных больных был значимо ниже и составил 0,61 (95% ДИ 0,52–0,71) [78].

В 2011 г. EULAR опубликовала рекомендации по вакцинации больных с аутоиммунными воспалительными РЗ (АВРЗ), основанные на результатах клинических исследований и мнении экспертов [79]. В преамбуле подчеркивается, что под эффективностью вакцины подразумевается способность последней формировать или потенцировать протективный иммунный ответ макроорганизма. Однако, как признают авторы, иммунный ответ in vitro не всегда совпадает с истинной клинической эффективностью, что необходимо принимать во внимание при интерпретации данных литературы.

В соответствии с указанными рекомендациями при проведении вакцинации больных с АВРЗ требуется соблюдать основные положения, представленные ниже.

1. На начальном этапе обследования у больного с АВРЗ выясняют, получал ли он какие-либо вакцины в прошлом с акцентом на иммунизацию против Haemophilus influenzae b, гепатита А и В, вируса папилломы человека, гриппа, менингита, краснухи, пневмококковой инфекции и столбняка.

2. Учитывая теоретический риск обострения АВРЗ после вакцинации, последнюю рекомендуют выполнять в неактивной фазе болезни.

3. Применение живых аттенуированных вакцин (против полиомиелита, желтой лихорадки и др.) у больных с выраженной иммуносупрессией противопоказано, поскольку может привести к развитию тяжелой инфекции.

4. По мнению ряда авторов [80–82], для достижения оптимального иммунного ответа у больных АВРЗ вакцинацию следует проводить до назначения ГИБП. Эксперты EULAR считают возможным назначение вакцинации на фоне как терапии БПВП, так и иФНО α. В то же время, как указывалось выше, у больных с АВРЗ, у которых планируется терапия РТМ, вакцинация должна быть проведена до начала лечения. Если же такое лечение уже начато, то вакцинацию необходимо осуществить как минимум через 6 мес после начала анти-В-клеточной терапии, но не менее чем за 4 нед до следующего курса.

5–6. Иммунизация пневмококковой и противогриппозной вакцинами настоятельно рекомендуется больным с АВРЗ, поскольку у них риск летальных исходов от инфекций дыхательных путей достаточно высок.

7. Больные с АВРЗ должны быть вакцинированы столбнячным анатоксином в соответствии с общими рекомендациями. При наличии обширных и/или контаминированных ран у больных, получавших РТМ в течение последних 24 нед, следует провести пассивную иммунизацию противостолбнячной сывороткой.

8. Herpes zoster-вакцинация целесообразна только у больных с АВРЗ, у которых определяются антитела к данному возбудителю (для исключения первичного заражения).

9. Вакцинация против вируса папилломы человека рекомендуется женщинам, больным СКВ, вплоть до 25-летнего возраста.

10. Учитывая высокую летальность (до 70%) при синдроме непреодолимой постспленэктомической инфекции, больным с АВРЗ и гипосплинией/асплинией рекомендуется противогриппозная, пневмококковая, H. influenzae b- и менингококковая С-вакцинация.

11. Вакцинация против гепатита А и/или В показана больным с АВРЗ только при нарастании риска заражения этими инфекциями (путешествие или проживание в эндемичных районах или повышенный риск контакта/верифицированный контакт с больным гепатитом А и/или В) или при отсутствии протективного уровня антител к ним в макроорганизме.

12. Иммунизация больных с АВРЗ против инфекций, связанных с путешествиями, проводится по общим правилам, за исключением живых аттенуированнх вакцин.

13. BCG-вакцинация при АВРЗ не рекомендуется, поскольку она не предотвращает реактивацию существующей латентной туберкулезной инфекции. Описаны случаи BCG-ита у больных с иммунологическими нарушениями.

Рабочей группой EULAR также предложен план дальнейших исследований в этой области, который включает создание регистров вакцинированных больных с АВРЗ с фокусом на безопасность и эффективность вакцинации, проведение проспективного изучения распространенности и этиологии инфекций у этих пациентов, влияния новых методов лечения на распространенность инфекций, профилактика которых проводится с помощью вакцинации и т.д. Подчеркивается важность разработки и внедрения в практику различных схем антибиотикопрофилактики, направленной на дальнейшее снижение обусловленных инфекцией морбидности и летальности у больных с АВРЗ.

Таким образом, «...вакцинация является мощным методом профилактики инфекционных заболеваний – важной проблемы для больных РЗ... Вакцину следует применять даже в случаях с ожидаемым субоптимальным ответом» [80]. «Повышает вакцинация частоту аутоиммунных заболеваний или нет, каково влияние нарастающего числа схем вакцинации, иммунизация в различных возрастных группах, риски совпадающих по времени ассоциаций – это по-прежнему вопросы для обсуждения. В настоящее же время с целью устранения разногласий в медицинском сообществе и средствах массовой информации необходимо придерживаться рекомендаций, обеспечивая строгий надзор за их выполнением и сообщая о возможных побочных эффектах» [83]. Несомненно, что для разработки более четких показаний для вакцинации и оценки влияния на ее результаты различных противоревматических препаратов у больных РЗ необходимы дальнейшие многоцентровые крупномасштабные исследования, в том числе в российской популяции пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов Б.С., Балабанова Р.М., Манукян С.Г. и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. Тез. докл. междунар. конф. ревматол. Чимкент, 2006;17.
2. Wolfe F., Mitchell D.M., Sibley J.T. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1994;37(4):481–94.
3. Сороцкая В.Н. Распространенность и причины летальных исходов ревматических заболеваний на модели Тульской области. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Тула, 2005;48 с.
4. Zonana-Nacach A., Camargo-Coronel A., Yanez P. et al. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. Lupus 2001;10(7):505–10.
5. Khalifa M., Kaabia N., Bahri F. et al. Infection in systemic lupus erythematosus. Med Mal Infect 2007;37(12):792–5.
6. Wallace D.J., Podell T., Weiner J. et al. Systemic lupus erythematosus–survival patterns. Experience with 609 patients. JAMA 1981;245(9):934–8.
7. Rosner S., Ginzler E.M., Diamond H.S. et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. Arthr Rheum 1982;25(6):612–7.
8. Helve T. Prevalence and mortality rates of systemic lupus erythematosus and causes of death in SLE patients in Finland. Scand J Rheum 1985;14(1):43–6.
9. Ward M.M., Pyun E., Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes. Arthr Rheum 1995;38(2):274–83.
10. Лучихина Е.Л. Анализ структуры летальных исходов при системной красной волчанке: Автореф. дисс . ... канд. мед. наук. М., 1998;24 с.
11. Nossent J., Cikes N., Kiss E. et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. Lupus 2007;16(5):309–17.
12. Edwards C.J., Lian T.Y., Badsha H. et al. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. Lupus 2003;12(9):672–6.
13. Martin-Suarez I., D'Cruz D., Mansoor M. et al. Immunosuppressive treatment in severe connective tissue diseases: effects of low dose intravenous cyclophosphamide. Ann Rheum Dis 1997;56:481–7.
14. Gladman D.D., Hussain F., Iban D. et al. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. Lupus 2002;11:234–9.
15. Kroesen S., Widmer A.F., Tyndall A. et al. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-α therapy. Rheumatology 2003;42:617–21.
16. Gluck T., Kiefmann B., Grohmann M. et al. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. J Rheum 2005;32(8):1473–80.
17. Ng W.L., Chu C.M.., Wu A.K.L. et al. Lymphopenia at presentation is associated

with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. Q J Med 2006;99:37–47.
18. Reddy S., Wanchu A., Gupta V. et al. Profile of opportunistic infections among patients on immunosuppressive medication. APLAR J Rheum 2006;9:269–74.
19. Bernatsky S., Hudson M., Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. Rheumarology 2007;46:1157–60.
20. 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;66:308–12.
21. Smitten A.L., Choi H.K., Hochberg M.C. et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. J Rheum 2008;35(3):387–93.
22. Coyne P., Hamilton J., Heycock C. et al. Acute lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis. J Rheum 2007;34(9):1832–6.
23. Huskisson E.C., Hart F.D. Severe, unusual and recurrent infections in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1972;31:118–21.
24. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. Arthr Rheum 2002;46(9):2287–93.
25. Полянская М.В. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009;24 с.
26. Noel V., Lortholary O., Casassus P. et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2001;60(12):1141–4.
27. Koivuniemi R., Leirisalo-Repo M., Suomalainen R. et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. Scand J Rheum 2006;35:273–6.
28. Housden M.M., Bell G., Heycock C.R. et al. How to reduce morbidity and mortality from chest infections in rheumatoid arthritis. Clin Med 2010;10(4):326–9.
29. Juarez M., Misischia R., Alarcon G.A. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. Rheum Dis Clin N Am 2003;29:163–84.
30. Moss K.E., Ioannou Y., Sultan S.M. et al. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. Ann Rheum Dis 2002;61:409–13.
31. Narata R., Wangkaew S., Kasitanon N. et al. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2007;38(3):528–36.
32. Curtis J.R., Patkar N., Xie A. et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. Arthr Rheum 2007;56(4):1125–33.
33. Askling J., Fored C.M., Brandt L. et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. Ann Rheum Dis 2007;66(10):1339–44.
34. Lane M.A., McDonald J.R., Zeringue A.L. 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.
35. Salliot C., Gossec L., Ruyssen-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 2007;46(2):327–34.
36. Gottenberg J.E., Ravaud P., Bardin T. et al.; AutoImmunity and Rituximab registry and French Society of Rheumatology. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. Arthr Rheum 2010;62(9):2625–32.
37. Van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham C.O. 3rd et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. J Rheum 2010;37(3):558–67.
38. Koike T., Harigai M., Inokuma S. et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. Ann Rheum Dis 2011;70(12):2148–51.
39. Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W. et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Int Med 2006;144(12):865–76.
40. Schiff M., Pritchard C., Huffstutter J.E. et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. Ann Rheum Dis 2009;68(11):1708–14.
41. Lanternier F., Henegar C., Mouthon L. et al. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. Ann Rheum Dis 2008;67(7):1047.
42. Pradeep J., Watts R., Clunie G. Audit on the uptake of influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66(6):837–8.
43. Медуницын Н.В. Вакцинология. М.: Триада-Х, 2004;448 с.
44. Kuroda Y., Nacionales D.C., Akaogi J. et al. Autoimmunity induced by adjuvant hydrocarbon oil components of vaccine. Biomed Pharmacother 2004;58(5):325–37.
45. Bach J.F. Protective role of infections and vaccinations on autoimmune diseases. J Autoimmun 2001;16(3):347–53.
46. Levitsky L.L. Childhood immunizations and chronic illness. N Engl J Med 2004;350(14):1380–2.
47. Williams G.W., Steinberg A.D., Reinertsen J.L. et al. Influenza immunization in systemic lupus eruthematosus. A double-blind trial. Ann Int Med 1978;88(6):729–34.
48. Brodman R., Gilfillan R., Glass D. et al. Influenzal vaccine response in systemic lupus erythematosus. Ann Int Med 1978;88(6):735–40.
49. Louie J.S., Nies K.M., Shoji K.T. et al. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. Ann Int Med 1978;88(6):790–2.
50. Ristow S.C., Douglas R.G.Jr, Condemi J.J. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. Ann Int Med 1978;88(6):786–9.
51. Herron A., Dettleff G., Hixon B. et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. JAMA 1979;242(1):53–6.
52. Abu-Shakra M., Zalmanson S., Neumann L. et al. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. J Rheum 2000;27(7):1681–5.
53. Abu-Shakra M., Press J., Sukenik S. et al. Influenza virus vaccination of patients with SLE: effects on generation of autoantibodies. Clin Rheum 2002;21(5):369–72.
54. Abu-Shakra M., Press J., Varsano N. et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. J Rheum 2002;29(12):2555–7.
55. Holvast A., van Assen S., de Haan A. et al. Studies of cell-mediated immune responses to influenza vaccination in systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2009;60(8):2438–47.
56. Holvast A., van Assen S., de Haan A. et al. Effect of a second, booster, influenza vaccination on antibody responses in quiescent systemic lupus erythematosus: an open, prospective, controlled study. Rheumatology 2009;48(10):1294–9.
57. Mathian A., Devilliers H., Krivine A. et al. Factors influencing the efficacy of two injections of a pandemic 2009 influenza A (H1N1) nonadjuvanted vaccine in systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2011;63(11):3502–11.
58. Crowe S.R., Merrill J.T., Vista E.S. et al. Influenza vaccination responses in human systemic lupus erythematosus: impact of clinical and demographic features. Arthr Rheum 2011;63(8):2396–406.
59. Battafarano D.F., Battafarano N.J., Larsen L. et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. Arthr Rheum 1998;41(10):1828–34.
60. Elkayam O., Paran D., Burke M. et al. Pneumococcal vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on generation of autoantibodies. Autoimmunity 2005;38(7):493–6.
61. Mercado U. Why have rheumatologists been reluctant to vaccinate patients with sys-

temic lupus erythematosus? J Rheum 2006;33(8):1469–71.
62. Bengtsson C., Kapetanovic M.C., Källberg H. et al.; EIRA Study Group. 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.
63. Chalmers A., Scheifele D., Patterson C. et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. J Rheum 1994;21(7):1203–6.
64. Del Porto F., Lagana B., Biselli R. et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. Vaccine 2006;24(16):3217–23.
65. Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). Clin Dev Immunol 2006;13(2–4):373–5.
66. Elkayam O., Bashkin A., Mandelboim M. et al. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Semin Arthr Rheum 2010;39(6):442–7.
67. Fomin I., Caspi D., Levy V. et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. Ann Rheum Dis 2006;65(2):191–4.
68. Kaine J.L., Kivitz A.J., Birbara C. et al. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. J Rheum 2007;34(2):272–9.
69. Kapetanovic M.C., Saxne T., Sjöholm A. et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2006;45(1):106–11.
70. Kapetanovic M.C., Saxne T., Nilsson J.A. et al. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. Rheumatology (Oxford) 2007;46(4):608–11.
71. Coulson E., Saravanan V., Hamilton J. et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. Ann Rheum Dis 2011;70(7):1289–91.
72. Van Assen S., Holvast A., Benne C.A. et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. Arthr Rheum 2010;62(1):75–81.
73. Bingham C.O. 3rd, Looney R.J., Deodhar A. et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. Arthr Rheum 2010;62(1):64–74.
74. Schiff M., Kaell A., Tay L. et al. Response to pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF therapy treated with abatacept in the arrive trial. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl. II):437.
75. Pham T., Claudepierre P., Constantin A. et al. Abatacept therapy and safety management. Joint Bone Spine 2009;76 (Suppl. 1):S3–S55.
76. Mori S., Ueki Y., Hirakata N. et al. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis Published online: 11 Aug 2012.
77. Pham T., Claudepierre P., Constantin A. et al.; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Tocilizumab: therapy and safety management. Joint Bone Spine 2010;77 (Suppl. 1):S3–100.
78. Zhang J., Xie F., Delzell E. et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. JAMA 2012;308(1):43–9.
79. 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.
80. Kavanaugh A. Infection prophylaxis in antirheumatic therapy: emphasis on vaccination. Curr Opin Rheum 2009;21(4):419–24.
81. Salemi S., D'Amelio R. Are anti-infectious vaccinations safe and effective in patients with autoimmunity? Int Rev Immunol 2010;29(3):270–314.
82. Brezinschek H.P., Hofstaetter T., Leeb B.F. et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate.Curr Opin Rheumatol 2008;20(3):295–9.
83. Bijl M., Agmon-Levin N., Dayer J.M. et al. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment. Autoimmun Rev 2012;11(8):572–6.

ЛЕКЦИИ

Гигантоклеточный артериит. Часть I. Терминология, классификация, клинические проявления, диагностика

А.М. Сатыбалдыев
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Гигантоклеточный артериит (ГКА) является васкулитом, повреждающим преимущественно крупные и средние артерии, который в классификации системных васкулитов отнесен к васкулитам с преимущественным поражением крупных сосудов. Для ГКА типично поражение экстракраниальных ветвей аорты и внутричерепных сосудов, при этом не менее часто вовлекаются аорта и ее крупные ветви.

Рассмотрены вопросы терминологии, классификации, распространенности, основные механизмы патогенеза, морфология ГКА. Широкий спектр клинических субтипов обусловлен стенозом сосудов-мишеней, вызванным гиперплазией интимы. Показано, что в 40% случаев ГКА протекает с ревматической полимиалгией (РП), которая может либо предшествовать ГКА, либо проявляться одновременно с ним, либо возникать после этого заболевания. Грозными осложнениями ГКА могут быть потеря зрения или ишемические инсульты различной локализации в зависимости от расположения пораженного окклюзией сосуда.

Наряду с золотым стандартом подтверждения диагноза ГКА – биопсией височной артерии – указаны другие (неинвазивные) методы выявления поражения сосудов: цветовая допплеровская ультрасонография височных артерий, флюоросцеиновая ангиография сетчатки, магнитно-резонансная томография (МРТ) в режиме ангиографии, а также МРТ и компьютерная томография для исключения аневризмы аорты. Показана роль 18 F-позитронно-эмиссионной томографии в динамике в оценке эффективности терапии.

Ключевые слова: *гигантоклеточный артериит, классификация, клиническая картина, диагностика.*
Контакты: *Азамат Махмудович Сатыбалдыев* ***AzamatSat@yandex.ru***

Giant cell arteritis. Part I.
Terminology, classification, clinical manifestations, diagnosis

A.M. Satybaldyev
Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Giant cell arteritis (GCA) is a vasculitis affecting mainly large and medium-sized arteries, which the classification of systemic vasculitides refers to as those mainly involving the large vessels. GCA is typified by the involvement of extracranial aortic branches and intracranial vessels, the aorta and its large vessels are being affected most frequently.

The paper considers the terminology, classification, prevalence, major pathogenic mechanisms, and morphology of GCA. A broad spectrum of its clinical subtypes is due to target vessel stenosis caused by intimal hyperplasia. In 40% of cases, GCA is shown to be accompanied by polymyalgia rheumatica that may either precede or manifest simultaneously with GCA, or follow this disease. The menacing complications of GCA may be visual loss or ischemic strokes at various sites depending on the location of the occluded vessel.

Along with the gold standard verification of the diagnosis of GCA, namely temporal artery biopsy, the author indicates other (noninvasive) methods for detection of vascular lesions: color Doppler ultrasonography of the temporal arteries, fluorescein angiography of the retina, mag-netic resonance angiography, magnetic resonance imaging, and computed tomography to rule out aortic aneurysm. Dynamic 18F positron emission tomography is demonstrated to play a role in the evaluation of therapeutic effectiveness.

Key words: *giant cell arteritis, classification, clinical picture, diagnosis.*
Contact: *Azamat Makhmudovich Satybaldyev* ***AzamatSat@yandex.ru***

Гигантоклеточный артериит (ГКА) является васкулитом, повреждающим преимущественно крупные и средние артерии, и согласно классификации системных васкулитов, относится к заболеваниям с преимущественным поражением крупных сосудов наряду с васкулитом Черджа–Стросс [1]. Термин «ГКА» часто используется как синоним височного артериита, краниального артериита. Эти термины неточно отражают сущность заболевания, так как локализация пораженных артерий не ограничивается областью головы. Типичным для ГАК является вовлечение экстракраниальных ветвей аорты и внутричерепных сосудов. При этом не менее часто поражаются аорта и ее крупные ветви.

Клинические симптомы свидетельствуют о дистальной органной ишемии [2, 3]. Другим синонимом заболевания является термин «болезнь Хортона» (названная в честь одного из первых ее исследователей).

В МКБ-Х ГКА занимает место в блоке «Системные поражения соединительной ткани» (коды М30–М31) XIII класса болезней («Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани – М00–М99»), в рубрике М31 «Другие некротизирующие васкулопатии» в одном ряду с «Гиперчувствительным ангиитом – синдромом Гудпасчера» (М31.0), «Тромботической микроангиопатией» (М31.1), «Гранулематозом Вегенера» (М31.3), «Синдромом дуги аор-

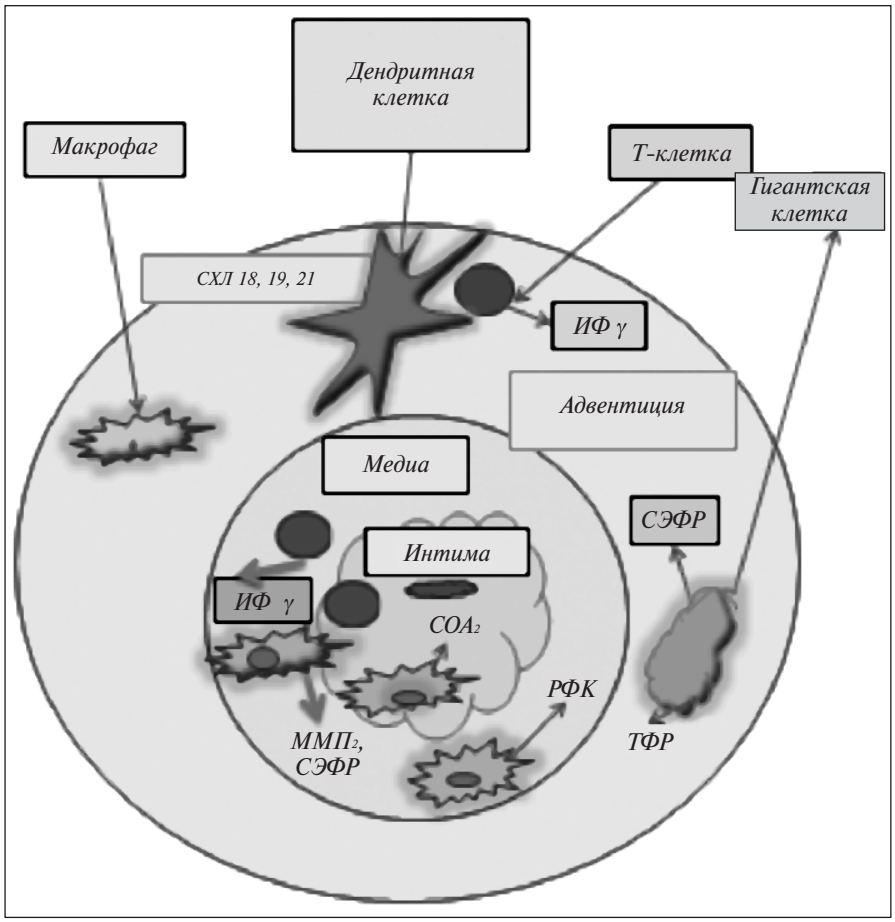


Рис. 1. *Схема адаптивного иммунного ответа в стенке артерии. СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ТФР – тромбоцитарный фактор роста; $ММП_2$ – матриксная металлопротеиназа 2; $СОА_2$ – синтаза оксида азота; СХЛ – С-хемокина лиганды; РФК – реактивные формы кислорода; ИФ γ – интерферон γ*

ты [Такаясу]» (М31.4), «Другими уточненными некротизирующими васкулопатиями» (М31.8), «Некротизирующей васкулопатией неуточненной» (М31.9) и регистрируется как «Гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией» (М31.5) или как «Другие гигантоклеточные артерииты» (М31.6).

ГКА является наиболее распространенным первичным васкулитом у взрослых, почти исключительно старше 50 лет. Заболеваемость в этой популяции составляет около 18 на 100 тыс. человек в год [4] и увеличивается с возрастом, достигая пика на 8-м десятилетии жизни [5, 6].

В северных широтах распространенность ГКА самая высокая: в скандинавских странах она составляет примерно 27 на 100 тыс., в северной части США – примерно 19 на 100 тыс. В южной Европе и южной части США заболеваемость более низкая – примерно 7 на 100 тыс. Такие существенные различия в заболеваемости в зависимости от географического положения и широты подтверждают влияние на этот показатель внешней среды. Тем не менее эти различия не исключают общей генетической предрасположенности [7]; женщины болеют в 2–6 раз чаще мужчин [2, 8–10].

Основными механизмами патогенеза ГКА являются стеноз сосуда, вызванный гиперплазией интимы; пролиферация интимы, индуцируемая неоангиогенезом; перекисное повреждение медиальных гладкомышечных клеток; активизация гладкомышечных клеток окислительным повреждением; секреция интерферона α (ИФН α) – главного регуляторного цитокина повреждения; раннее вовлечение адвентициальных дендритных клеток при артериите; врожденный иммунный ответ, направленный на системное воспаление; системное воспаление, нередко предшествующее изолированному сосудистому воспалению.

Трансмуральное поражение артерий индуцирует окклюзию просвета через гиперплазию интимы [11].

Особое внимание в патогенезе ГКА уделяется популяции местных иммунных клеток в кровеносных сосудах, сосудистым дендритным клеткам и их роли в защите артериальной стенки от воспалительных атак. Иммунные эффекторные функции (лимфоцитов и макрофагов) характеризуются как опосредованное типичное сосудистое повреждение [11].

Основные иммунопатогенетические процессы при ГАК: 1) инфильтрация артериальной стенки воспалительными клетками, особенно Т-клетками, вызвавшими неадекватную активизацию адаптивной иммунной системы; 2) обособленное системное воспаление, бесспорно обусловленное чрезмерно активизированной врожденной иммунной системой (рис. 1).

Местом первоначальной стимуляции иммунитета является адвентиция. Т-клетки проникают в артерии через сосуды vasa vasorum и взаимодействуют с коренными дендритными клетками, которые в свою очередь регулируют пополнение Т-клеток и макрофагов. Цитокины, продуцируемые Т-клетками, ИФН α контролируют дифференциацию инфильтрирующих макрофагов. Местом оксидантного повреждения является медиа. Макрофаги медии, особенно многоядерные гигантские клетки, производят факторы роста и регулируют мобилизацию, миграцию и распространение миофибробластов. Это приводит к быстрой гиперплазии и расширению интимы, вызывая окклюзию сосуда. Неоангиогенез, дистанционно регулируемый ИФН α, необходим для поддержания расширения интимы [11].

Гистопатологическое исследование биоптата височной артерии может давать характерную картину. В артериальной стенке выявляются утолщение интимы, сгущение лимфогистиоцитарного воспалительного инфильтрата с активированными макрофагами, многоядерные гигантские клетки и поврежденная эластическая мембрана.

Проявления ГКА охватывают широкий спектр клинических субтипов. Среди них краниальный ГКА с тяжелыми ишемическими осложнениями (потеря зрения, ишемия головного мозга или др.), артерииты крупных сосудов (подключичный и аксиальный стеноз), аортит (аневризма и/или разрыв аорты), системный воспалительный синдром с нестенозирующим васкулитом, а также «изолированная» ревматическая полимиалгия с миалгиями, депрессией, утомляемостью,

анорексией и субклиническим системным васкулитом. Имеются описания ГКА с поражением аорты и легочной артерии с окклюзией одной ее ветви [12], с вовлечением артерий рук и ног (от 3 до 16%) [13], некрозом языка [14], сухим кашлем [15] и другими локализациями.

Смертность больных ГКА, обусловленная инсультом, превышает 75% [16]. Мониторинг антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) у АНЦА-позитивных больных позволяет прогнозировать рецидив симптомов ГКА [17]. Описано всего 9 больных АНЦА-позитивным ГКА, у которых рецидивы возникали в более ранние сроки по сравнению с АНЦА-негативными пациентами [17]. Большинство авторов считают АНЦА специфичными для гранулематоза Вегенера, синдрома Черджа–Стросс и микроскопического полиартериита, у больных же ГКА их выявление скорее исключение [3].

Обнаружено, что провоспалительные цитокины – ФНО α и ИЛ 6 – играют важную роль в патогенезе ГКА. Повышенные уровни тканевых и сывороточных ФНО α и ИЛ 6 при наличии активности болезни коррелируют с острофазовым ответом (СРБ) и его снижением при терапии глюкокортикоидами (ГК) [18, 19]. Аналогично ГКА повышенные уровни сывороточного ИЛ 6 выявлялись при артериите Такаясу и соотносились с активностью болезни [20–22]. Сосудистые воспалительные инфильтраты состоят преимущественно из макрофагов, CD4 + Т-лимфоцитов и дендритных клеток [23, 24]. Воспалительные инфильтраты отображают различные провоспалительные цитокины (ИЛ 1β, 6, ФНО α и ИФ γ), хемокины (CCL 2), молекулы адгезии (Е-селектин, молекулы межклеточной адгезии – ИКАМ 1 и сосудистые молекулы клеточной адгезии – VCAM 1) и факторы роста (VEGF, TGF β и PDGF), которые вносят вклад в сосудистое воспаление, повреждение или восстановление и ремоделирование тканей [25]. Увеличение сывороточных концентраций некоторых из этих молекул (например, ИЛ 6, ФНО α, растворимых молекул межклеточной адгезии 1 – sICAM 1) может быть обнаружено у пациентов с активным ГКА [26]. Повышенная экспрессия ФНО α и CCL 2 ассоциируется с персистенцией активности заболевания [27, 28].

Об эффективности лечения судят по совокупности клинических признаков активности в сочетании с СОЭ и СРБ. Однако, по-видимому, более точным показателем активности ГКА является ИЛ 6, что нуждается в проведении специальных исследований.

Головная боль, самый распространенный симптом ГКА, беспокоит 2/3 больных [7]. Перемежающаяся хромота челюсти, болезненность скальпа и потеря зрения отмечаются менее часто, но являются важными для постановки точного диагноза. Есть мнение, что затруднение при открывании рта (перемежающаяся хромота челюсти) – признак острого развития ГКА и неблагоприятного прогноза в отношении поражения органа зрения [29].

В 40% случаев ГКА сопутствует ревматическая полимиалгия – синдром проксимальной миалгии и скованности (наличие боли в области шеи, плечевого и тазового пояса и вследствие этого ограничение их подвижности, мягкий отек кистей и/или стоп – pitting edema, наличие энтезитов, «новой» головной боли, припухание периферических суставов и др.). Нередко, начавшись как ревматическая полимиалгия, в последующем заболевание диагностируется как ГКА, иногда уже после достижения ремиссии. В связи с этим при диагностике ревматической полимиалгии больной должен находиться под тщательным наблюдением, иначе можно пропустить ГКА – заболевание с более тяжелым прогнозом.

Около трети пациентов страдают синдромом депрессии, который характеризуется лихорадкой, потливостью, недомоганием, анорексией и снижением массы тела [30]. Потеря зрения – наиболее грозное осложнение ГКА. До появления ГК это осложнение развивалось у 30–60% больных [31]. Сегодня, несмотря на широкое применение ГК, утрата зрения по-прежнему может наблюдаться у 14–20% таких пациентов [7, 31]. Церебральный инфаркт (наиболее часто в бассейне вертебробазилярных артерий) при ГКА развивается реже (лишь в 1% случаев) [32, 33] .

Потеря зрения (частичная или полная) наступает вследствие артериита с развитием передней ишемической зрительной невропатии (ПИЗН) из-за окклюзии коротких задних цилиарных артерий, что вызывает ишемию зрительного нерва. Другими причинами ПИЗН являются воспалительная ишемия сосудистой оболочки глаза (хориоидеи), или заднего зрительного нерва, или (реже) сетчатки. Потеря зрения обычно бывает полная и постоянная (начальная острота зрения – в рамках пальцевого счета или хуже) и выявляется у 54% пациентов с поражением органа зрения [34]. При нелеченом ГКА у 50% больных потеря зрения может быть очень быстрой – в течение нескольких дней–недели [30, 35]. У 44% больных полной потере зрения предшествуют эпизоды преходящей слепоты [31]. У 21,2% больных ГКА она может быть единственным клиническим проявлением [36] без каких-либо системных жалоб.

Диагноз оккультного (скрытого, с преимущественно общими симптомами) ГКА ставят только при высоком индексе подозрения. Возможна диагностика ГКА в удаленном фрагменте аорты при развитии ее аневризмы и отсутствии других признаков заболевания [37].

Для установления диагноза ГКА рекомендуется [38] использовать классификационные критерии (1990) Американской коллегией ревматологов, однако необходимо помнить, что они были разработаны для дифференциации друг от друга системных васкулитов при проведении клинических исследований и не оценивались в реальных клинических условиях. Приводим эти критерии:

- возраст начала болезни старше 50 лет – развитие или обнаружение симптомов у лиц старше 50 лет;
- «новая» головная боль – развитие новой или изменение прежней локализации головной боли;
- патология височной артерии — болезненность височной артерии при пальпации или уменьшение пульсации, не связанное с атеросклерозом сосудов шеи (рис. 2);
- повышение СОЭ >50 мм/ч, определяемое по методу Вестергрена;
- патология артериальной стенки, подтвержденная биопсией, – морфологическое исследование биопсийного материала артерии указывает на васкулит с преобладанием инфильтрации мононуклеарами или воспалительный гранулематоз, многоядерные клетки.

Для установления диагноза ГКА необходимо наличие 3 из 5 критериев. Чувствительность такой диагностики – 93,5%, специфичность – 91,2% [39].

Подозрение на ГКА возникает при сборе клинического анамнеза, физикальном осмотре, изменениях сероло-

Рис. 2. *Височная артерия отечная, выступает над поверхностью кожи, при пальпации уплотнена и болезненна (стрелка). Наблюдение автора*

гических тестов воспаления (повышение СОЭ, СРБ, тромбоцитоз) [40]. В отдельных случаях полезна цветовая допплеровская ультрасонография височных артерий [41, 42], флюоресцеиновая ангиограмма сетчатки. При недостаточной информативности дуплексного ультразвукового исследования для исключения аневризм аорты используют компьютерную и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Для визуализации поверхностной височной, затылочной и других артерий может быть выполнена МРТ в режиме ангиографии. При воспалении артерий на томограммах можно увидеть утолщение стенок (при увеличении снимков), «симптом кольца» (четко очерчиваются стенки артерий).

Визуализация сосудов при позитронно-эмиссионнй томографии с флюородеоксиглюкозой (ПЭТ 18 F) может выявить ее поглощение сосудами как при ГКА, так и при ревматической полимиалгии. ПЭТ является более чувствительным маркером васкулита, чем биопсия, но ее диагностическое значение находится в процессе изучения [43].

«Золотым» стандартом окончательной диагностики ГКА является биопсия височной артерии (БВА), при которой обычно определяются фокальные или сегментарные воспалительные инфильтраты, пролиферация интимы и заметное повреждение внутренней эластической оболочки, характерны многоядерные гигантские клетки [2, 7, 44]. Скрытые поражения относительно редки (8,5% случаев активного васкулита). Несмотря на выраженное воспаление височных артерий, оно может быть сегментированным, и биопсийный материал может включать в себя только участок со скрытым поражением. В этом случае прибегают к иммунному цитохимическому окрашиванию на воспалительные клетки (лейкоцитарный общий антиген – LCA – и CD 15) сегментов височной артерии со скрытым поражением, которое помогает идентифицировать воспалительные клеточные инфильтраты [45].

БВА обязательна при подозрении на ГКА и для установления окончательного диагноза должна быть выполнена вскоре после начала терапии ГК. Потеря зрения может произойти внезапно и безвозвратно, поэтому лечение нельзя откладывать до проведении биопсии. Немедленно начатое лечение ГК не препятствует ее выполнению, так как характерные гистологические изменения могут выявляться в течение нескольких недель после его начала [46]. Такая же позиция изложена в рекомендациях EULAR (2009) [47] по ведению больных с васкулитами крупных сосудов: «необходимо каждый раз проводить БВА при подозрении на ГАК. Планируемая биопсия не является поводом для задержки начала терапии. При этом биопсия должна быть выполнена на стороне поражения (уровень доказательности – 3, сила рекомендации – 3)».

Протяженность участка артерии, взятого при биопсии, должна быть не менее 1 см, при этом отрицательный результат патоморфологического исследования не отвергает диагноза ГКА (при наличии других критериев) и в то же время не служит поводом для повторной биопсии. Отказ от проведения биопсии или невозможность ее выполнения не является причиной для задержки начала терапии. В литературе появляется все больше исследований, демонстрирующих ассоциацию между результатами БВА у больных ГКА и проявлениями васкулита по данным ультразвуковой допплерографии, МРТ, ПЭТ, которые уже рекомендованы для диагностики артериита Такаясу и являются важными для подтверждения диагноза васкулита и оценки его активности. Ценность этих методов состоит также в том, что они позволяют выявить возможные скрытые причины общих симптомов, включая новообразования, хотя есть публикации, подвергающие сомнению диагностические возможности оценки васкулита этими методами.

Таким образом, заподозрить ГКА позволяют следующие симптомы: жалобы на головную боль, перемежающаяся хромота челюсти, болезненность скальпа и потеря зрения (последние три признака являются менее частыми, но важны для диагностики). Около трети пациентов имеют общие симптомы: характерную изнуряющую лихорадку, потливость, недомогание, анорексию и потерю массы тела.

Преходящее ухудшение остроты зрения, слуха, признаки нарушения мозгового кровообращения, другие сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, стенокардия, перемежающаяся хромота, перемежающаяся хромота челюсти, длительный сухой кашель, другие проявления поражения органных артерий) при высокой воспалительной активности по лабораторным данным, с одной стороны, позволяют заподозрить ГКА, а с другой – объяснить многообразие его клинических проявлений. Наиболее серьезные осложнения ГКА – потеря зрения и нарушение мозгового кровообращения.

БВА обязательна для установления диагноза ГКА, не является поводом для задержки начала терапии, выполняется на стороне поражения. Положительным ее результатом считаются наличие в стенке сосуда клеточных инфильтратов, пролиферация интимы и заметное повреждение внутренней эластической оболочки, характерны многоядерные гигантские клетки. Отрицательный результат не отвергает диагноза ГКА и в то же время не является поводом для повторной биопсии. Своевременная диагностика ГКА необходима для возможно более раннего начала лечения с целью предупреждения грозных осложнений (потеря зрения, нарушение мозгового кровообращения).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Рекомендации по ведению больных васкулитами (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги). Совр ревматол 2009;2:5–9.
2. Eberhardt R.T., Dhadly M. Giant cell arteritis: diagnosis, management, and cardiovascular implications. Cardiol Rev 2007;15:55–61.
3. Бунчук Н.В. Ревматические заболевания пожилых. М.: МЕДпресс-информ, 2010:6–86.
4. Unwin B., Williams C.M., Gilliland W. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Am Fam Physician 2006;74:1547–54.
5. Hunder G.G. Epidemiology of giant cell arteritis. Cleve Clin J Med 2002;69(Suppl. 2):SII79–SII82.
6. Gonzalez-Gay M.A., Vazquez-Rodriguez T.R., Lopez-Diaz M.J. et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Arthr Car Res 2009;61(10):1454–61.
7. Salvarani C., Cantini F., Bolardi L. et al. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. N Engl J Med 2002;347:261–71.
8. Gabriel S.E., Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. Arthr Res Ther 2009;11:229doi:10.1186/ar2669.
9. Smith C.A., Fidler W.J., Pinals R.S. The epidemiology of giant cell arteritis: report of a ten-year study in Shelby County, Tennessee. Arthr Rheum 1983;26:1214–9.
10. Boesen P., Sorensen S.F. Giant cell arteritis, temporal arteritis, and polymyalgia rheumatica in a Danish county: a prospective investigation 1982–1985. Arthr Rheum 1987;30:294–9.
11. Weyand C.M., Ma-Krupa W., Goronzy J.J. Immunopathways in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Autoimmun Rev 2004;3:46–53.
12. Schett G., Winkler S., Hollenstein U. et al. Obstruction of the pulmonary artery by granulomatous vasculitis: a clinical, morphological, and immunological analysis. Ann Rheum Dis 2002;61(5):463–7.
13. Assie C., Marie I. Giant cell arteritis - related upper/lower limb vasculitis. Presse Med 2011;40(2):151–61.
14. Poller D., Wyk Q., Jeffrey M. The importance of skip lesions in temporal arteritis. J Clin Pathol 2000;53(2):137–9.
15. Zenone T., Puget M. Dry cough is a frequent manifestation of giant cell arteritis. Rheumatol Int 2012. [Epub ahead of print].
16. Kumar A., Costa D.D. Insidious posterior circulation stroke with rapid deterioration due to vertebral giant cell arteritis. Age Ageing 2007;36:695–7.
17. Gil H., Mauny F., Meaux-Ruault N. et al. Usefulness of antineutrophil cytoplazmic antibodies in giant cell arteritis. Rev Med Int 2008;29(10):780-4.
18. Emilie D., Liozon E., Crevon M.C. et al. Production of interleukin 6 by granulomas of giant cell arteritis. Hum Immunol 1994;39:17–24.
19. Roche N.E., Fulbright J.W., Wagner A.D. et al. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Arthr Rheum 1993;36:1286–94.
20. Park M.C., Lee S.W., Park Y.B. et al. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. Rheumatology 2006;45:545–8.
21. Nishimoto N., Nakahara H., Yoshio-Hoshino N. et al. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. Arthr Rheum 2008;58:1197–200.
22. Visvanathan S., Rahman M.U., Hoffman G.S. et al. Cid Tissue and serum markers of inflammation during the follow-up of patients with giant-cell arteritis — a prospective longitudinal study. Rheumatology (Oxford) 2011; 50(11):2061–70.
23. Banks P.M., Cohen M.D., Ginsburg W.W. et al. Immunohistologic and cytochemical studies of temporal arteritis. Arthr Rheum 1983;10:1201–7.
24. Cid M.C., Campo E., Ercilla G. et al. Immunohistochemical analysis of lymphoid and macrophage cell subsets and their immunologic activation markers in temporal arteritis. Influence of corticosteroid treatment. Arthr Rheum 1989;32:884–93.
25. Martinez-Taboada V.M., Alvarez L., RuizSoto M. et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: role of cytokines in the pathogenesis and implications for treatment. Cytokine 2008;44:207–20.
26. Hernandez-Rodriguez J., Garcia-Martinez A., Casademont J. et al. A strong initial systemic inflammatory response is associated with higher corticosteroid requirements and longer duration of therapy in patients with giant-cell arteritis. Arthr Rheum 2002;47:29–35.
27. Hernandez-Rodriguez J., Segarra M., Vilardell C. et al. Tissue production of pro-inflammatory cytokines (IL-1β, TNFα and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements of giant cell arteritis. Rheumatology 2004;43:294–301.
28. Cid M.C., Hoffman M.P., Hernandez-Rodriguez J. et al. Association between increased CCL2 (MCP-1) expression in lesions and persistence of disease activity in giant-cell arteritis. Rheumatology 2006;45:1356–63.
29. Nir-Paz R., Gross A., Chajek-Shaul T. Reduction of jaw opening (trismus) in giant cell arteritis. Ann Rheum Dis 2002;61(9):832–33. doi: 10.1136/ard.61.9.832.
30. Weyand C.M., Goronzy J.J. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Ann Intern Med 2003;139:505–15.
31. Gonzales-Gay M.A., Blanco R., Rodriguez-Valverde V. et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. Arthr Rheum 1998;41:1497–504.
32. Rahman W., Rahman F.Z. Major review – giant cell (temporal) arteritis: an overview and update. Surv Ophthalmol 2005;50:415–28.
33. Sandercock P.A., Warlow C.P., Jones J.N. et al. Predisposing factors for cerebral infarction: the Oxfordshire community stroke project. BMJ 1989;298:75–80.
34. Hayreh S.S., Zimmerman B. Management of giant cell arteritis. Our 27-year clinical study: new light on old controversies. Ophthalmologica 2003;217:239–59.
35. Birkhead N.C., Wagener H.P., Schick R.M. Treatment of temporal arteritis with adrenal corticosteroids: results in 55 cases in which lesion was proven at biopsy. JAMA 1958;163:821–7.
36. Hayreh S.S., Podhajsky P.A., Zimmerman B. Occult giant cell arteritis: ocular manifestations. Am J Ophthalmol 1998;125:521–6.
37. Lee A., Luk A., Phillips K.R. et al. Giant cell aortitis: a difficult diagnosis assessing risk for the development of aneurysms and dissections. Cardiovasc Pathol 2011. Epub ahead of print.
38. Национальное руководство по ревматологии. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;565–7.
39. Hunder G.G., Bloch D.A., Michel B.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthr Rheum 1990;33:1122–8.
40. Melson M., Weyand C., Newman N.J. et al. The diagnosis of giant cell arteritis. Rev Neurol Dis 2007;4:128–42.
41. Medeiros D.A., Miguel E. A ecographia doppler com cor no diagnostico da arterite das celulas gigantes/ OrgaoOficial Da Socidada Portuguesa De Reumatologia. Acta Reumatol Port 2009;34:183–9.
42. Suelves A.M., Espana-Gregori E., Tembl J. et al. Doppler ultrasound and giant cell arteritis. Clin Ophthalmol 2010; 4:1383–4.
43. Blockmans D., de Ceuninck L., Vanderschueren S. et al. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: A prospective study of 35 patients. Arthr Rheum 2006;55:131–7.
44. Gonzalez S.O., Arriaga B.A., Cabeza M.A. et al. Rare complication in a patient with giant cell arteritis. An Sist Sanit Navar 2010;33(3):327–30.
45. Weyand C.M., Goronzy J.J. Medium- and large-vessel vasculitis. N Engl J Med 2003;349:160–9.
46. Achkar A.A., Lie J.T., Hunder G.G. et al. How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? Ann Int Med 1994;120:987–92.
47. Mukhtyar C., Guilevin L., Cid M.C. et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009;3:318–23.

ЛЕКЦИИ

Псориаз и псориатический артрит: актуальные вопросы

Ю.Л. Корсакова
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Обсуждаются актуальные вопросы диагностики и лечения псориаза (Пс) и псориатического артрита (ПсА). Представлены характеристика и методы лечения Пс, методы диагностики ПсА при Пс, описаны внесуставные проявления ПсА, его рентгенологические признаки, критерии ответа на лечение, современные принципы терапии и прогноз у таких пациентов.

Ключевые слова: *псориаз, псориатический артрит, диагностика, лечение.*
Контакты*: Юлия Леонидовна Корсакова* ***_julia_06@mail.ru***

Psoriasis and psoriatic arthritis: Topical issues
Yu.L. Korsakova
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The topical issues of the diagnosis and treatment of psoriasis (Ps) and psoriatic arthritis (PsA) are discussed. The characteristics and treatments of Ps and the methods for the diagnosis of PsA in Ps are presented; the extraarticular manifestations of PsA, its radiological signs, criteria for a treatment response, the current principles of therapy, and prognosis in these patients are described.

Key words: *psoriasis, psoriatic arthritis, diagnosis, treatment.*
Contact: *Yulia Leonidovna Korsakova* ***_julia_06@mail.ru***

Среди наиболее распространенных кожных заболеваний, известных с древних времен, псориаз (Пс) занимает одно из ведущих мест. Это заболевание, несмотря на значительные успехи медицины, остается важной медико-социальной проблемой, что обусловлено его высокой распространенностью (Пс страдает в среднем от 2 до 7% жителей планеты), хроническим, нередко тяжелым, течением, неясностью этиологии и патогенеза и как следствие – несовершенством методов лечения.

Что представляет собой Пс?

Это заболевание распространено по всему миру, встречается как у взрослых, так и у детей, приблизительно одинаково часто у женщин и мужчин. Благодаря исследованиям, проведенным в Европе, Северной Америке и Австралии, установлено, что Пс более распространен среди представителей белой расы. Этим заболеванием страдали римский патриций Луций Корнелий Сулла, король Шотландии Роберт Брюс, политический деятель Бенджамин Франклин, миллиардер Джон Рокфеллер, американский промышленник Генри Форд, премьер-министр Великобритании Уинстон Черчилль, Иосиф Сталин, писатели Владимир Набоков и Джон Апдайк и другие известные личности. Безусловно, такое заболевание накладывает отпечаток на образ жизни и деятельность человека. Причины Пс точно не установлены, в возникновении его играют роль генетические, иммунологические и внешнесредовые факторы.

Первичный морфологический элемент Пс представлен плоской, воспалительной эпидермо-дермальной папулой округлой формы с четкими границами и шероховатой поверхностью, покрытой сухими, рыхло расположенными серебристо-белыми отрубевидными или мелкопластинчатыми чешуйками, легко устраняемыми при поскабливании [1]. При Пс наблюдаются гиперпролиферация эпидермальных клеток, нарушение кератинизации, воспаление в дерме, патологические изменения опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и нервной системы. Со временем псориатические бляшки увеличиваются или сливаются в одно большое пятно. Особое беспокойство доставляет больному кожный зуд. Пс чаще всего поражает волосистую часть головы, кожу коленей, локтей и ягодиц. Иногда первым проявлением Пс может быть поражение ногтей, ногтевая пластина становится похожей на наперсток, зачастую развиваются грубые изменения в виде подногтевого гиперкератоза, онихогрифоза (рис.1). В случае отсутствия явных псориатических проявлений следует подвергнуть тщательному осмотру кожу в области волосистой части головы, ушей, пупка, межъягодичной складки.

Течение Пс обычно волнообразное, с периодами спонтанных или вызванных теми или иными лечебными воздействиями ремиссий или улучшений. Обострение может быть спровоцировано такими неблагоприятными внешними воздействиями, как употребление алкоголя, инфекции, стресс. Патологический процесс на коже, особенно распространенный либо проявляющийся на открытых частях тела, влияет на психоэмоциональное состояние больного, порождая проблемы в быту, на работе. Кроме того, Пс может протекать в виде тяжелых осложненных форм, таких как псориатическая эритродермия, пустулезный псориаз и псориатический артрит (ПсА). Последний зачастую поражает людей трудоспособного возраста, приводит к стойкой инвалидизации.

Какие методы лечения применяются для лечения Пс?

Лечение Пс в течение многих лет претерпело значительные изменения. К методам терапии Пс относятся инсоляция, назначение местных препаратов (дегтя, хризоробина, нафталана, препаратов салициловой кислоты, глюко-

кортикоидов), ПУВА-терапия (псорален в сочетании с ультрафиолетовым облучением спектра А) и другие виды ультрафиолетового облучения. Кроме того, во второй половине прошлого века стали применяться метотрексат, циклоспорин, системная и местная терапия ретиноидами и кальципотриолом. В последние десятилетия в арсенале лечебных средств появились высокоэффективные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), например инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, эфализумаб.

Как выявить ПсА у больного Пс?

ПсА – одно из наиболее сложных ревматических заболеваний. Это связано, во-первых, с неоднородной клинической картиной поражения опорно-двигательного аппарата и кожи, и, во-вторых, с разнообразием течения патологического процесса и различными вариантами исхода заболевания. ПсА – одно из основных воспалительных заболеваний суставов и позвоночника и наряду с идиопатическим анкилозирующим спондилитом и реактивными артритами относится к серонегативным спондилоартритам/спондилопатиям [2]. Это хроническое системное прогрессирующее заболевание, ассоциированное с Пс, которое характеризуется преимущественной локализацией патологического процесса в тканях опорно-двигательного аппарата с развитием эрозивного артрита, костной резорбции, множественных энтезитов и спондилоартрита.

Артрит, ассоциированный с Пс, зачастую выявляется дерматологами, а также врачами других специальностей: хирургами-ортопедами, неврологами, терапевтами. Выделяют ряд клинических признаков, более характерных для ПсА, чем для других ревматических заболеваний, например для ревматоидного артрита (РА). К ним относятся: асимметричное поражение суставов, изменение пальцев в виде «сосиски» (дактилит; рис. 2), артрит всех суставов одного пальца (осевой артрит), поражение дистальных межфаланговых суставов, энтезит, отсутствие ревматоидного фактора (РФ), наличие сакроилиита, паравертебральных оссификатов и синдесмофитов на рентгенограмме позвоночника, Пс у больного или отягощенная наследственность по Пс и ПсА, изменения ногтевых пластинок, включающие образование вдавлений, поперечных складок, пожелтения, онихолизиса, гиперкератоза.

Рис. 1. *Пс ногтей, онихогрифоз. Артрит межфалангового сустава I пальца стопы*

Рис. 2. *Дактилит IV пальца левой стопы, псориатическая онихопатия*

Рис. 3. *Внутрисуставной остеолиз, акилоз суставов запястий, укорочение пальцев*

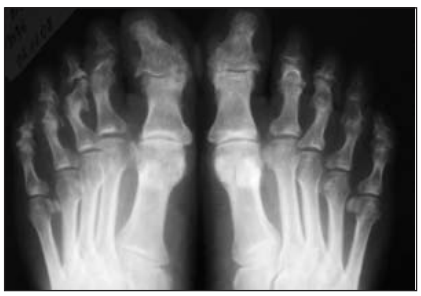


Рис. 4. *Деструктивные изменения в межфаланговых суставах стоп, внутрисуставной остеолиз, разнонаправленные подвывихи суставов*

Какие методы лабораторной диагностики применяются для диагностики ПсА?

Специфических лабораторных тестов для диагностики ПсА не существует. Как и при других воспалительных заболеваниях, выявляется увеличение скорости оседания эритроцитов и СРБ. Традиционно проводят иммунологический анализ сыворотки крови, определяют РФ. В большинстве случаев при ПсА РФ не выявляется, хотя возможна и серопозитивность по РФ у 1–12% больных [3]. Определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – высокоспецифичный маркер РА, однако недавние исследования показали, что АЦЦП могут выявляться и при ПсА, а также при других заболеваниях [4]. В последние годы пытаются выделить генетические маркеры развития ПсА, идентифицировать различные аллели человеческого лейкоцитарного антигена (Human leucocyte antigen – HLA), что поможет при диагностике данного заболевания и определении прогноза его течения. При ПсА достоверно чаще, чем у больных Пс и здоровых, выявляются HLA-B*27, HLA-B*38 и HLA-C*06 [5].

Существуют ли внесуставные проявления ПсА?

Клинические проявления ПсА многообразны. К внесуставным его признакам относят в первую очередь изменения ногтей. Онихопатия встречается при артрите значительно чаще, чем при неосложненном Пс. Могут наблюдаться стойкое повышение температуры тела, гипотрофия/атрофия мышц. При распространенном поражении кожи характерно выявление увеличенных лимфатических узлов. Кроме того, ПсА сопровождается поражением внутренних органов (сердца, почек, печени) и метаболическими нарушениями [2]. Практически у каждого 5-го больного ПсА встречается конъюнктивит и у 7% – ирит. Воспаление радужной оболочки глазного яблока чаще наблюдается при поражении позвоночника у больных ПсА.

Важную роль в диагностике ПсА играют данные рентгенологического исследования.

Что характерно для осложненного Пс?

Поражение суставов при ПсА является асимметричным, что рассматривается как один из критериев данного заболевания. Околосуставной остеопороз не так характерен для ПсА, как для РА. Для диагностики ПсА большое значение

Таблица **1**. *Показатели, входящие в индекс CPDAI, метод оценки и диапазон значений*

Симптом Пс	Метод оценки	Диапазон значений
Артрит периферических суставов	66 воспаленных; 68 болезненных суставов HAQ	66/68 0–3
Кожные проявления	PASI DLQI	0–72 0–30
Энтезит	Индекс энтезитов Leeds* (LEI) HAQ	0–6 0–3
Дактилит	Счет пальцев, вовлеченных в процесс HAQ	0–20 0–3
Поражение позвоночника	BASDAI ASQoL	0–10 0–18

Примечание. * – болезненность ахилловых сухожилий с двух сторон, латеральный эпикондилит плечевых костей, двусторонний медиальный кондилит бедренных костей. ASQoL – опросник для оценки качества жизни при анкилозирующем спондилите; BASDAI – индекс оценки активности анкилозирующего спондилита; DLQI – индекс оценки качества жизни при заболеваниях кожи; HAQ – опросник оценки состояния здоровья; PASI – индекс распространенности и тяжести Пс.

имеют поражение дистальных межфаланговых суставов и деструктивные изменения в них. Причем эрозивные изменения этих суставов встречаются чаще, чем проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, плюснефаланговых суставов, как и частота анкилозов дистальных межфаланговых суставов выше, чем частота анкилозов других суставов. Артрит дистальных межфаланговых суставов в большинстве случаев наблюдается при поражении ногтевых пластинок. Особенно ярким диагностическим признаком ПсА является остеолиз (рис. 3, 4). Внутрисуставной остеолиз локализуется в мелких суставах кистей и стоп, можно визуализировать остеолиз другой локализации, например шиловидного отростка локтевой кости или акральный остеолиз ногтевой бугристости дистальной фаланги пальца. Для эрозивного процесса при ПсА характерно наличие внесуставных эрозий.

Воспаление в месте прикрепления сухожилия, связки или суставной капсулы к кости (энтезит) при ПсА встречается часто и может быть единственным проявлением заболевания. Рентгенологически энтезит выявляется в виде периоститов в области лонных, подвздошных, пяточных и других костей, диафизов фаланг кистей и стоп.

Осложненный Пс обычно сопровождается воспалительным процессом в позвоночнике, крестцово-подвздошных суставах. Рентгенологическими маркерами этого процесса являются синдесмофиты, обычно крупные, паравертебральные оссификаты, сакроилиит, чаще асимметричный. Помимо вышеуказанных изменений, могут наблюдаться остеопороз позвонков, эрозирование передних углов тел позвонков, анкилоз межпозвонковых суставов.

В современной ревматологии для оценки активности воспалительного процесса при различных заболеваниях, анализа эффективности лечения применяются различные комбинированные индексы, опросники, шкалы. Существуют ли такие способы оценки при ПсА?

В отсутствие специфичных комбинированных индексов оценки активности ПсА при этом заболевании традиционно применяются методы, разработанные для РА либо анкилозирующего спондилита. Однако они недостаточно корректно отражают клиническую картину ПсА. С 1996 г. существуют критерии ответа на лечение при ПсА PsARC (**Ps**oriatic **A**rthritis **R**esponse **C**riteria) [6]. Соответствие критериям PsARC означает улучшение 2 из следующих 4 показателей, 1 из которых – счет болезненных или припухших суставов:

1. Общая оценка активности заболевания пациентом (по шкале Likert): 0 – отлично; 1 – хорошо; 2 – удовлетворительно; 3 – плохо; 4 – очень плохо.

2. Общая оценка активности заболевания врачом (по шкале Likert).

3. Счет болезненных суставов из 76 по 4-балльной шкале, от 0 до 3 баллов, максимально – 228 баллов (улучшение >30%).

4. Счет припухших суставов из 74 по 4-балльной шкале, от 0 до 3 баллов, максимально – 222 балла (улучшение >30%).

Этим критериям соответствует улучшение 3-го и 4-го критерия на 30% и более, при этом не должно быть ухудшения какого-либо критерия.

В настоящее время несколько комбинированных индексов, специфичных для ПсА, находятся в стадии разработки, подвергаются сравнительному анализу с существующими методами оценки. В 2011 г. опубликованы данные о комбинированном индексе оценки активности ПсА (**C**omposite **P**soriatic **D**isease **A**ctivity **I**ndex – CPDAI), который, как показал анализ, хорошо коррелировал с общей оценкой активности заболевания по мнению пациента и врача и другими показателями активности заболевания и является эффективным инструментом для выявления пациентов, требующих лечения, и тех, кто в нем не нуждается [7]. Индекс включает следующие показатели, представленные в табл. 1.

С помощью индекса CPDAI выделяют 4 степени активности ПсА – от 0 до 3-й (табл. 2), которые отражают все клинические проявления заболевания: артрит, поражение кожи, дактилит, энтезит, воспалительные процессы в позвоночнике.

Этот индекс охватывает не только суставной синдром при ПсА, как, например PsARC, или индексы, применяемые при РА (DAS), но и состояние кожи и воспалительные процессы в осевом скелете.

Кроме того, на 3-й Всемирной конференции по псориазу и псориатическому артриту 2012 г. были представлены данные о сравнении комбинированных индексов оценки активности ПсА: модифицированный комбинированный индекс активности ПсА (**m**odified **C**omposite **P**soriatic **D**isease **A**ctivity **I**ndex – mCPDAI), индекс активности ПсА (**D**isease **A**ctivity index for **PsA** – DAPSA), **PsA D**isease **A**ctivity **S**core

Таблица **2**. *Оценка степени активности заболевания с помощью индекса CPDAI, общий счет от 0 до 15 баллов*

Симптом Пс	Степень активности ПсА* легкая (1-я)	средняя (2-я)	тяжелая (3-я)
Артрит периферических суставов	⩽4 болезненных или воспаленных суставов; функциональная способность не нарушена (HAQ<0,5)	⩽4 суставов, но функциональная способность нарушена; или >4 суставов, но функциональная способность не нарушена	>4 суставов и функциональная способность нарушена
Кожные проявления	PASI⩽10 и DLQI⩽10	PASI⩽10, но DLQI>10; или PASI>10, но DLQI⩽10	PASI>10 и DLQI>10
Энтезит	⩽3 болезненных точек, функциональная способность не нарушена (HAQ<0,5)	⩽3 болезненных точек, но функциональная способность нарушена; или >3 болезненных точек, но функциональная способность не нарушена	>3 болезненных точек и нарушена функциональная способность
Дактилит	⩽3 пораженных пальцев; функциональная способность не нарушена (HAQ<0,5)	⩽3 пораженных пальцев, но функциональная способность нарушена; или >3 пораженных пальцев, но функциональная способность не нарушена	>3 пораженных пальцев, функциональная способность нарушена
Поражение позвоночника	BASDAI<4; нормальная функциональная способность (ASQoL<6)	BASDAI>4, но функциональная способность не нарушена	BASDAI>4, функциональная способность нарушена

Примечание. *0-я степень активности ПсА – суставы не вовлечены.

(PASDAS), оценка активности заболевания (PASDAS) и др. [8]. Все эти показатели применялись в клиническом исследовании PRESTA. Так, DAPSA суммирует общую оценку активности заболевания пациентом, оценку пациентом интенсивности боли в суставах (по ВАШ), число болезненных суставов из 68 и припухших суставов из 66 и СРБ. В PASDAS включены общая оценка активности заболевания по мнению пациента и врача (по ВАШ), число болезненных/воспаленных суставов (68/66), СРБ, дактилит, энтезит.

Рис. 5. *Распространенный вульгарный Пс и множественные стрии у больного, длительно принимавшего ГК*

Какие препараты входят в арсенал лечебных средств при ПсА?

При назначении тех или иных препаратов больным, страдающим ПсА и Пс, врачи учитывают тяжесть течения заболевания, степень активности воспалительного процесса, распространенность Пс. Важно, чтобы препараты положительно влияли как на кожные проявления Пс, так и на артрит и/или спондилит. На сегодняшний день накоплено достаточно данных об эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК), базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Среди БПВП наиболее часто применяются метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, циклоспорин, их назначают при высокой активности заболевания и неблагоприятном прогнозе. Все препараты необходимо принимать под наблюдением врача, регулярно контролировать клинические и биохимические анализы крови, анализ мочи во избежание развития побочных реакций на фоне терапии, проводить своевременную коррекцию возникших осложнений. С особой осторожностью таким больным назначают ГК (рис. 5).

Высокую эффективность при ПсА и Пс продемонстрировали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), способные вызвать ремиссию ПсА и Пс и снизить темпы рентгенологического прогрессирования поражения опорно-двигательного аппарата [9]. К таким препаратам относятся в первую очередь ингибиторы ФНО α: адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, этанерцепт.

Несмотря на эффективность антител к ФНО α и других модифицирующих течение заболевания противоревматических препаратов при ПсА, очень важно появление новых препаратов с различными механизмами действия. Например, у части пациентов не удается добиться клинического улучшения по шкале ACR >20% [10]. Более того, лишь у небольшого количества больных удается достичь высокого уровня терапевтического ответа (улучшение по шкале ACR >50 или 70%) в ответ на стандартную терапию. При ПсА оценивалась эффективность и других ГИБП, таких как ритуксимаб, абатацепт, тоцилизумаб. Однако наблюдался слишком низкий уровень ответа на терапию (алефасепт), чтобы рекомендовать эти препараты для лечения данного заболевания [11]. Одним из перспективных препаратов для лечения Пс и ПсА является устекинумаб, полностью человеческий иммуноглобулин G1 каппа (IgG1κ) – моноклональные антитела к человеческому ИЛ 12p40, которые с высокой аффинностью связываются с человеческими ИЛ 12 и ИЛ 23 [12].

Каков прогноз при ПсА?

Прогноз при ПсА зависит от возраста начала заболевания, степени воспалительной активности артрита, распро-

страненности и тяжести Пс. Так, дебют артрита в пожилом возрасте обычно является благоприятным прогностическим признаком, заболевание не приводит к тяжелым деструктивным изменениям и нарушению функциональной способности опорно-двигательного аппарата. А если заболевание впервые возникло у мужчины молодого возраста, то оно часто сопровождается тяжелым течением артрита, распространенным Пс и атипичными его формами, а также многочисленными системными проявлениями. По степени нарушения качества жизни, стойкой утрате трудоспособности, тяжести течения и исходам ПсА не уступает РА и анкилозирующему спондилиту [13]. Эрозии суставных поверхностей выявляются у 47% больных ПсА уже в первые 2 года развития болезни. Смертность при ПсА выше, чем в популяции (у мужчин – на 59% и у женщин – на 65%), а причинами летального исхода являются кардиоваскулярные заболевания, сопутствующие ПсА, нефропатия, метаболические нарушения, осложнения терапии, злокачественные новообразования.

Итак, ПсА имеет важное медицинское и социальное значение, поскольку приводит к ранней инвалидизации больных и требует значительных затрат на лечение. Прогресс в изучении патогенеза ПсА и создание новых лекарственных средств могут изменить и стратегию его терапии. Целью лечения ПсА является достижение ремиссии, а если ремиссия не достигнута, то нужно стремиться по крайней мере к снижению активности заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Молочков В.А., Бадокин В.В., Альбанова В.И. и др. Псориаз и псориатический артрит. М.: Товарищество научных изданий КМК; Авторская академия, 2007;33–9.
2. Бадокин В.В. Ревматология. Клинические лекции. Под ред. Проф. В.В. Бадокина. М.: Литтерра, 2012;151–82.
3. Alenius G.M., Berglin E., Rantapä ä Dahlqvist S. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. Ann Rheum Dis 2006;65:398–440.
4. Бадокин В.В., Трошкина И.А., Александрова Е.Н. Ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду у больных с псориатическим артритом. Науч-практич ревматол 2011;5:32–8.
5. Eder L., Chandran V., Pellet F. et al. Human leucocyte antigen risk alleles for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. Ann Rheum Dis 2012;71:50–5.
6. Clegg D.O., Reda D.J., Mejias E. et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department Veterans Affairs Cooperative Study. Arthr Rheum 1996;39:2013–20.
7. Mumtaz A., Gallagher P., Kirby B. et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2011;70:272–7.
8. Helliwell P., FitzGerald O., Pedersen R. et al. Comparison of composite disease activity scores in psoriatic arthritis. 3th World Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference 2012 "Psoriasis – a global health challenge" June 27-July 1, 2012 in Stockholm, Sweden. Abstr. P: 4–5, P009.
9. Ash Z., Gaujoux-Viala C., Gossec L. et al. A Systematic Literature Review of Drug Therapies for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Current Evidence and Meta-analysis Informing the EULAR Recommendations for the Management of Psoriatic Arthritis. Ann Rheum Dis 2012;71(3):319–26.
10. Mease P.J., Ganguly R., Wanke L. et al. How much improvement in functional status is considered important by patients with active psoriatic arthritis: applying the outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials (OMERACT) group guidelines. Abstract presented at EULAR 2004. Ann Rheum Dis 2004; 63(Suppl. 1):391–2.
11. Ash Z. A systematic literature review of conventional and biologic drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence informing the EULAR recommendations for the management of Psoriatic Arthritis. Ann Rheum Dis 2012;71(3):319–26.
12. Rahman P., Inman R.D., Maksymowych W.P. et al. Association of interleukin 23 receptor variants with psoriatic arthritis. J Rheum 2009;36(1):137–40.
13. Ali Y., Tom B.D., Schentag C.T. et al. Improved survival in psoriatic arthritis with calendar time. Arthr Rheum 2007;56(8):2708–14.

Боль в области шеи и плечевого сустава в практике ревматолога

Ю.А. Олюнин

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Заболевания, сопровождающиеся болью в области шеи и плечевого сустава, довольно многочисленны, нередко приводят к развитию стойкой функциональной недостаточности и встречаются у значительной части больных, наблюдающихся у ревматологов, неврологов, ортопедов и терапевтов. Частота таких нарушений может варьировать от 7 до 47% в зависимости от особенностей изучаемой популяции и применяемого определения. Перечень нозологических форм, которые следует исключать при проведении дифференциальной диагностики, содержит болезни, обусловленные поражением шейного отдела позвоночника, расположенных в этой области мышц, связок и сухожилий, неврологические изменения, системные воспалительные заболевания, миофасциальный болевой синдром, а также болезни, способные вызывать отраженную боль в области шеи и плечевого сустава (пневмония, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки). В лечении заболеваний мягких тканей области плечевого сустава большую роль играет соблюдение щадящего режима. Важным компонентом терапии является использование анальгетических средств, в первую очередь, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в частности нимесулида (найз). Препарат с успехом применяется при боли в спине, остеоартрозе и внесуставных заболеваниях мягких тканей. Если уменьшение нагрузки на пораженную область и применение НПВП не дают желаемого эффекта, следует рассмотреть вопрос о локальном введении глюкокортикоидов.

Ключевые слова: *боль в шее и плечевом суставе, нестероидные противовоспалительные препараты.*
Контакты*: Юрий Александрович Олюнин* ***yuryaolyunin@yandex.ru***

ЛЕКЦИИ

Pain in the neck and shoulder joint in a rheumatologist's practice

Yu.A. Olyunin
Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Diseases accompanied by pain in the neck and shoulder joint are rather numerous, frequently result in permanent functional failure, and are encountered in a considerable number of patients followed up by rheumatologists, neurologists, orthopedics, and therapists. The frequency of these impairments may vary from 7 to 47% according to the characteristics of the study population and used definition. The list of nosological entities to be excluded in the differential diagnosis includes diseases caused by lesions in the cervical spinal area, its muscles, ligaments, and tendons, neurological changes, systemic inflammatory diseases, myofascial pain syndrome, as well as diseases that can induce referred pain in the neck and shoulder joint (pneumonia, coronary heart disease, gastroduodenal ulcer disease). To follow a sparing regimen plays a large role in the treatment of soft tissue diseases in the shoulder joint. The use of analgesics, primarily nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as nimesulide (nayz), is an important component of therapy. The drug has been successfully used for back pain, osteoarthrosis, and extraarticular soft tissue diseases. The local administration of glucocorticoids is worth consideration if a reduced load on the affected area and the use of NSAIDs produce no desirable effect.

Key words: *pain in the neck and shoulder joint, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.*
Contact: *Yuri Aleksandrovich Olyunin* ***yuryaolyunin@yandex.ru***

Заболевания, сопровождающиеся болью в области шеи и плечевого сустава, довольно многочисленны, нередко приводят к развитию стойкой функциональной недостаточности и встречаются у значительной части больных, наблюдающихся у ревматологов, неврологов, ортопедов и терапевтов. Частота таких нарушений может варьировать от 7 до 47% в зависимости от особенностей изучаемой популяции и применяемого определения [1, 2]. В перечень нозологических форм, которые следует исключать при проведении дифференциальной диагностики, входят болезни, обусловленные поражением шейного отдела позвоночника, расположенных в этой области мышц, связок и сухожилий, неврологические изменения, системные воспалительные заболевания, миофасциальный болевой синдром, а также болезни, способные вызывать отраженную боль в области шеи и плечевого сустава, такие как пневмония, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

При обследовании пациента в первую очередь следует определить ведущий симптом заболевания (боль, слабость или функциональная недостаточность), а также уточнить наличие или отсутствие провоцирующих факторов (травма, спортивная или профессиональная нагрузка). Так, причиной стойкой боли может быть даже небольшое повреждение шеи, полученное в результате дорожно-транспортного происшествия, а боль в области плечевого сустава нередко обусловлена изменениями мягких тканей, возникающими в результате спортивных тренировок или профессиональной деятельности. При этом различить боль, связанную с поражением тканей, расположенных в области шеи и плечевого сустава, порой бывает нелегко, поскольку клинические проявления таких нарушений могут быть похожи.

Особенности имеющихся нарушений во многом определяют локализацию и характер боли. Патология шейного отдела позвоночника и мягких тканей в области шеи без вовлечения нервных структур сопровождается болью в области шейного отдела позвоночника, которая распространяется в верхние отделы трапециевидных мышц и не имеет дерматомного распределения [3]. При поражении дугоотростчатых суставов боль обычно иррадиирует в область затылка, лопатки, плеча и верхнего отдела предплечья [4].

Пациенту с поражением плечевого сустава в остром периоде бывает сложно определить локализацию боли в отличие от хронического патологического процесса, обычно имеющего более четкую клиническую картину. Больные с артритом или разрывом суставной губы плечевого сустава поначалу предъявляют жалобы на диффузную боль, локализующуюся глубоко в области плечевого сустава [5]. В то же время изменения вращательной манжеты часто сопровождаются болью по переднелатеральной поверхности плеча, которая может иррадиировать вдоль дельтовидной мышцы вниз до верхнего отдела предплечья [6]. Изменения акромиально-ключичного сустава характеризуются болью в зоне поражения [7].

При периферических неврологических нарушениях обычно, хотя и не всегда, отмечается четко очерченный тип боли [8]. В течение первых нескольких дней или недель корешковый синдром, связанный с изменениями в области шейного отдела позвоночника, проявляется болью по медиальному краю лопатки или в области плечевого сустава. Эта симптоматика может ошибочно расцениваться как заболевание данного сустава или патология периартикулярных тканей [6]. Со временем эти нарушения могут прогрессировать и распространение боли ограничивается зоной иннервации пораженного корешка. При вовлечении сегментов $C_{IV–V}$ боль может локализоваться только в области плечевого сустава, что существенно затрудняет диагностику. Пациенты с острым невритом плечевого нерва (травматическим или атравматическим) до появления дистальной неврологической симптоматики могут предъявлять жалобы на боли в области плечевого сустава. Боль в медиальном отделе лопатки может быть связана с синдромом верхней апертуры грудной клетки, нейропатией длинного нерва грудной клетки или надлопаточного нерва [9].

При наличии диффузной распространенной боли и отсутствии недавней травмы в анамнезе следует исключить системное заболевание соединительной ткани. Наличие ноющей боли и утренней скованности в области шеи, плечевых суставов и тазового пояса у людей старше 50 лет – характерный признак ревматической полимиалгии [10]. Заболевание обычно начинается остро и сопровождается функциональными нарушениями. Пациенты с ревматической полимиалгией могут вначале жаловаться лишь на боль в области плечевых суставов, но при более детальном расспросе они могут указать и на боль в области шеи, и в мышцах тазового пояса. Больному может быть трудно встать со стула и одеть-

ся. Миалгия нередко сочетается с общими проявлениями, такими как субфебрильная температура, утомляемость, потеря массы тела. При осмотре отмечается ограничение подвижности шеи, плечевых и тазобедренных суставов, связанное с болью. Нередко пациенты жалуются на мышечную слабость, хотя сила мышц обычно сохранена. Отмечаются повышение СОЭ, уровня СРБ, анемия. Если ревматическая полимиалгия не сочетается с гигантоклеточным артериитом, хороший эффект может быть получен при назначении преднизолона по 15 мг/сут.

Существенную помощь при проведении дифференциальной диагностики может оказать выявление движений и поз, усиливающих или ослабляющих боль. Так, увеличение интенсивности боли при разгибании шеи характерно для поражения дугоотростчатых суставов, тогда как уменьшение боли в положении лежа на спине с разогнутой шеей позволяет думать о дискогенной природе заболевания [11]. Дискомфорт, обусловленный поражением вращательной манжеты или акромиально-ключичного сустава, мешает больному заснуть в положении лежа на боку [7]. У пациентов с шейной радикулопатией боль может усиливаться при разгибании шеи, наклоне головы или повороте головы в больную сторону [8]. Корешковая боль может уменьшаться при отведении плеча или заведении руки за голову. Нарушение чувствительности, парестезии и слабость при боли в области шеи и плечевого сустава указывают на поражение нервных структур и могут быть обусловлены радикулопатией, особенно, если симптомы локализуются в зоне иннервации корешка.

Сенсорные нарушения не всегда связаны с патологией корешка. Они встречаются также у больных с синдромом верхней апертуры грудной клетки, который может сопровождаться онемением или парестезиями в области плечевого пояса. Шейная миелопатия способна вызывать нарушения чувствительности в области верхних или нижних конечностей. Шейная миофасциальная боль также может ассоциироваться с сенсорными нарушениями в руках. Мышечная слабость, связанная с болью в области шеи и плеч, бывает проксимальной или дистальной. Безболевая проксимальная мышечная слабость может быть признаком мононейропатии надлопаточного, длинного грудного или добавочного нерва [11]. Поражение надлопаточного нерва способно приводить к нарушению отведения и наружной ротации плеча. При вовлечении длинного грудного нерва больному трудно поднять руку над головой, а при патологии добавочного нерва – пожать плечами и отвести плечо.

Появление не связанной с травмой боли в области плечевого сустава с последующим развитием прогрессирующей мышечной слабости позволяет заподозрить неврит плечевого нерва. Вызванная им слабость обычно появляется в первые 2 нед после возникновения боли. Могут пострадать различные мышцы, в первую очередь те, что иннервируются верхним отделом плечевого сплетения. Наиболее часто вовлекаются надостная, подостная, передняя зубчатая и дельтовидная мышцы, но описаны различные комбинации мышц, включая чисто дистальную форму [12]. Проксимальная мышечная слабость в сочетании с миалгией или без нее может быть первым проявлением дерматомиозита (ДМ) или полимиозита (ПМ) [13]. Эти заболевания сопровождаются широким спектром клинических проявлений. Мышечная слабость является наиболее характерным из них. Заболевание обычно развивается исподволь, с постепенным нарастанием симптомов на протяжении нескольких месяцев. При этом часто вовлекаются мышцы глотки и шеи, в результате чего нарушается глотание, и больному становится трудно удерживать голову. Описано избирательное поражение мышц шеи и паравертебральных мышц, но обычно поражаются в основном проксимальные мышцы конечностей и мышцы туловища. Больному трудно подниматься по лестнице, вставать со стула, причесываться. В значительной части случаев отмечаются также миалгии и болезненность при пальпации пораженных мышц. В отличие от ПМ при ДМ патология мышц сочетается с изменениями кожи. Характерным признаком заболевания является повышение активности ферментов (креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, альдолазы, трансаминаз). Для подтверждения диагноза могут также потребоваться электромиографическое исследование и биопсия мышцы. Наличие ПМ или ДМ – показание для назначения глюкокортикоидов (ГК). Это лечение обычно сочетается с использованием иммунодепрессантов и в некоторых случаях – с применением генно-инженерных биологических препаратов (ритуксимаб или ингибиторы фактора некроза опухоли).

Дистальная мышечная слабость в сочетании с болью в области шеи и плечевого сустава нередко связана с шейной радикулопатией. Она встречается также при шейной миелопатии, раке Пенкоста и синдроме верхней апертуры грудной клетки [14].

Хруст, щелканье и заклинивание при движениях в плечевом суставе характерны для нарушения его стабильности. У таких пациентов нередко выявляется повреждение суставной губы, включая ее отрыв от края суставной впадины лопатки (повреждение Банкарта) [15].

Патологические изменения, локализующиеся в области шеи, могут индуцировать появление симптомов, не имеющих пространственной связи с очагом поражения. Одним из характерных признаков является головная боль, которая может быть обусловлена различными нарушениями, в частности поражением дугоотростчатых суставов и мышечно-тоническим синдромом. Нарушение зрения, онемение, головокружение, тошнота и рвота – признаки вертебробазилярной недостаточности, обусловленной атлантоаксиальной нестабильностью, например при ревматоидном артрите (РА) [16].

Если это осложнение не будет своевременно распознано, оно может иметь фатальные последствия. Подвывихи шейных позвонков у больных РА могут быть вызваны недостаточностью связочного аппарата или деструктивными изменениями костных структур. Чаще встречается атлантоаксиальный, реже – субаксиальный подвывих. Клиническая картина определяется, прежде всего, степенью смещения позвонка. Небольшие подвывихи обычно остаются бессимптомными. По мере увеличения смещения появляется боль, которая может иррадиировать в затылок, висок, ретроорбитально и в ряде случаев сопровождается мышечным спазмом. Встречаются также явления миелопатии с сенсорным и моторным дефицитом. Подвывих C_1 может индуцировать симптоматику поражения продолговатого мозга. Развитие вертебробазилярной недостаточности сопровождается головокружением, нарушением равновесия.

При осмотре можно видеть сглаженность шейного лордоза и ограничение подвижности шеи. При подозрении на подвывих шейного позвонка больным РА показана рентгенография шейного отдела позвоночника в боковой проекции с

максимальным сгибанием и разгибанием шеи, а также в прямой проекции с открытым ртом. Расстояние между зубовидным отростком C_{II} и передней дугой атланта >3 мм является признаком нарушения стабильности. Увеличение этого показателя >9 мм ассоциируется с повышением риска сдавления спинного мозга. Считается, что раннее агрессивное лечение РА может эффективно сдерживать развитие структурных нарушений, в том числе изменений позвоночника. При наличии подвывиха шейного позвонка, сопровождающегося болью без неврологического дефицита, пациенту может быть рекомендовано использование воротника Шанца. При появлении признаков компрессии спинного мозга проводят хирургическое лечение. Оно также может быть показано при наличии стойкой боли в области шеи, резистентной к консервативной терапии, и увеличении расстояния между зубовидным отростком C_{II} и дугой атланта >14 мм.

При осмотре больного с жалобами на боль в области шеи и плечевого сустава необходимо учитывать наличие вынужденного положения. Так, пациенты с шейной радикулопатией обычно наклоняют голову в сторону, противоположную зоне поражения, что позволяет несколько уменьшить боль [8]. Наклон головы вперед при этой патологии может увеличивать напряжение шейных мышц, что в свою очередь ограничивает подвижность шеи. В то же время пациенты с поражением дугоотростчатых суставов наклоняют голову вперед, разгружая эти структуры. Наклон головы кпереди в таких случаях обычно сочетается с округлением области плечевых суставов за счет внутренней ротации плеча и смещения лопатки кпереди. Такая поза может приводить к сужению субакромиального пространства, способствуя тем самым сдавлению вращательной манжеты и возникновению импичмент-синдрома. Она также способствует формированию синдрома верхней апертуры грудной клетки [17].

Область плечевого пояса, шеи и лопатки лучше осматривать сзади, сопоставляя между собой противоположные стороны. Диффузная атрофия мышц плечевого пояса может быть следствием неврита плечевого нерва, тогда как избирательная атрофия отдельных мышц этой зоны встречается при разрывах соответствующих сухожилий вращательной манжеты, а также при вовлечении подлопаточного и добавочного нервов [12]. Систематическая пальпация пораженной области в ряде случаев позволяет получить диагностически значимую информацию. Так, локальная болезненность при пальпации отдельных мышц (трапециевидной, ромбовидной, надостной, подостной) часто является признаком миофасциального болевого синдрома [18]. В то же время диффузная болезненность при пальпации шеи неспецифична и встречается при различных заболеваниях. Выступ, пальпируемый в области ключицы, может быть обусловлен переломом. Болезненность при пальпации акромиально-ключичного сустава указывает на его поражение.

Локальная болезненность в субакромиальной зоне или в области бугристости плечевой кости позволяет думать о наличии импичмент-синдрома плеча или разрыва сухожилия. Область плечевого сустава является одной из наиболее частых локализаций болевого синдрома, связанного с поражением околосуставных мягких тканей. Анатомические особенности плечевого сустава и большой объем совершаемых в нем движений обусловливают повышенную уязвимость периартикулярных структур. В клинической практике принято выделять несколько основных вариантов патологических изменений мягких тканей в области плечевого сустава. К ним относятся тендинит вращательной манжеты (синдром сдавления ротатора плеча), тендинит двуглавой мышцы, кальцифицирующий тендинит плеча, адгезивный капсулит плеча, импичмент-синдром плеча. Под импичмент-синдромом плеча понимают комплекс изменений, возникающих в результате сдавления расположенных в субакромиальной области мягких тканей между головкой плечевой кости и лежащими над ней жесткими структурами (акромиальный отросток лопатки, ключично-акромиальный сустав, клювовидно-акромиальная связка).

Этот механизм приводит к развитию изменений сухожилия надостной мышцы, длинной головки бицепса, субакромиальной синовиальной сумки. В медицинской литературе термин «импичмент-синдром плеча» принято толковать достаточно широко. В рамках этого синдрома зачастую объединяют три основные нозологические формы – тендинит вращающей манжеты, тендинит длинной головки бицепса и субакромиальный бурсит. У пациентов с патологией вращательной манжеты обычно отмечается ограничение активных и пассивных движений в плечевом суставе. Болезненность может ограничивать пассивную внутреннюю ротацию плеча и активное отведение, поскольку при этих движениях сухожилия вращательной манжеты сдавливаются между плечевой костью и расположенными над ней жесткими структурами. При этом уменьшение подвижности плечевого сустава отчасти может компенсироваться за счет движений лопатки [19]. В отличие от патологии вращательной манжеты поражение собственно плечевого сустава может вызывать ограничение движений во всех направлениях. Если пассивная наружная ротация плеча ограничена в большей степени, чем внутренняя ротация, можно заподозрить наличие адгезивного капсулита.

В лечении заболеваний мягких тканей области плечевого сустава большую роль играет соблюдение щадящего режима. Больному следует ограничить нагрузку на пораженную область, избегать движений, вызывающих боль, и не совершать движений с большой амплитудой. Ограничение нагрузки создает благоприятные условия для развития репаративных процессов и уменьшения воспалительных изменений. Важным компонентом лечения является использование анальгетических средств, в первую очередь нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Они эффективно подавляют воспалительные изменения, обусловленные поражением околосуставных тканей, и у значительной части больных обеспечивают выраженное клиническое улучшение уже на ранних сроках лечения. Основой их терапевтического действия является подавление активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Этот эффект обеспечивает уменьшение синтеза продуктов, опосредующих развитие воспаления, но связан со значительным риском возникновения нежелательных явлений, прежде всего, со стороны желудочно-кишечного тракта. Этот риск существенно снижается при использовании препаратов, оказывающих преимущественное воздействие на одну из изоформ ЦОГ – ЦОГ 2. Одним из таких препаратов является нимесулид (найз). Препарат очень быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, его максимальная концентрация (от 2,86 до 6,50 мг/л) отмечается в период от 1,22 до 2,75 ч после приема внутрь [20]. Прием пищи не уменьшает абсорбцию. После всасывания препарат активно связывает-

ся с альбумином и быстро распределяется в тканях. Нимесулид метаболизируется с образованием соединений, которые выводятся из организма через почки и кишечник. Эти метаболиты также обладают противовоспалительными свойствами. Препарат с успехом применяется при боли в спине, остеоартрозе и внесуставных заболеваниях мягких тканей [21–23]. Среди других НПВП нимесулид выделяется быстродействием. Хорошее всасывание позволяет добиться отчетливого клинического улучшения в очень короткие сроки [24]. Если уменьшение нагрузки на пораженную область и применение НПВП не дают желаемого эффекта, следует рассмотреть вопрос о локальном введении ГК [25]. Препараты этой группы могут быстро и эффективно подавлять болевой синдром при точном введении в воспаленные синовиальные структуры (сухожильное влагалище или синовиальная сумка). Необходимо избегать введения ГК непосредственно в пораженное сухожилие, поскольку это может привести к увеличению дегенеративных изменений. Следует помнить, что применение противовоспалительных препаратов не позволяет устранить дегенерацию сухожилий, лежащую в основе болезни. Поэтому при уменьшении боли пациенту нельзя сразу увеличивать нагрузку. Он должен соблюдать щадящий режим как минимум в течение нескольких недель.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferrari R., Russell A.S. Regional musculoskeletal conditions: neck pain. Best Pract Res Clin Rheum 2003;17(1):57–70.
2. Roquelaure Y., Ha C., Leclerc A. et al. Epidemiologic surveillance of upper-extremity musculoskeletal disorders in the working population. Arthr Rheum 2006;55(5):765–78.
3. Ahn N.U., Ahn U.M., Ipsen B. et al. Mechanical neck pain and cervicogenic headache. Neurosurgery 2007;60;1 (Suppl. 1):S21–S7.
4. Dwyer A., Aprill C., Bogduk N. Cervical zygapophyseal joint pain patterns. I: A study in normal volunteers. Spine (Phila Pa 1976. 1990;15(6):453–7.
5. Snyder S.J., Karzel R.P., Del Pizzo W. et al. SLAP lesions of the shoulder. Arthroscopy 1990;6(4):274–9.
6. Lauder T.D. Musculoskeletal disorders that frequently mimic radiculopathy. Phys Med Rehabil Clin N Am 2002;13(3):469–85.
7. Burbank K.M., Stevenson J.H., Czarnecki G.R. et al. Chronic shoulder pain: part I. Evaluation and diagnosis. Am Fam Physician 2008;77(4):453–60.
8. Abbed K.M., Coumans J.V. Cervical radiculopathy: pathophysiology, presentation, and clinical evaluation. Neurosurgery 2007;60;1(Suppl. 1):S28–S34.
9. Safran M.R. Nerve injury about the shoulder in athletes, part 2: long thoracic nerve, spinal accessory nerve, burners/stingers, thoracic outlet syndrome. Am J Sports Med 2004;32(4):1063–76.
10. Salvarani C., Cantini F., Boiardi L. et al. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. N Engl J Med 2002;347(4):261–71.
11. Fish D.E., Gerstman B.A., Lin V. Evaluation of the patient with neck versus shoulder pain. Phys Med Rehabil Clin N Am 2011;22(3):395–410.
12. England J.D., Sumner A.J. Neuralgic amyotrophy: an increasingly diverse entity. Muscle Nerve 1987;10(1):60–8.
13. Harris-Love M.O., Shrader J.A., Koziol D. et al. Distribution and severity of weakness among patients with polymyositis, dermatomyositis and juvenile dermatomyositis. Rheumatology (Oxford) 2009;48(2):134–9.
14. Huang J.H., Zager E.L. Thoracic outlet syndrome. Neurosurgery 2004;55(4):897–902.
15. Illyes A., Kiss R.M. Electromyographic analysis in patients with multidirectional shoulder instability during pull, forward punch, elevation and overhead throw. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2007;15(5):624–31.
16. Nguyen H.V., Ludwig S.C., Silber J. et al. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. Spine J 2004;4(3):329–34.
17. Mackinnon S.E., Novak C.B. Thoracic outlet syndrome. Curr Probl Surg 2002;39(11):1070–145.
18. Duyur Cakit B., Genc H., Altuntas V. et al. Disability and related factors in patients with chronic cervical myofascial pain. Clin Rheum 2009;28(6):647–54.
19. Poppen N.K., Walker P.S. Normal and abnormal motion of the shoulder. J Bone Joint Surg Am 1976;58(2):195–201.
20. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. Clin Pharmacokinet 1998;35(4):247–74.
21. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L. et al. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. Spine 2000;25(12):1579–85.
22. Magaro M., Altomonte L., Zoli A. et al. Nimesulide in the treatment of osteoarthrosis and extra-articular rheumatism. Minerva Med 1989;80(9):1015–8.
23. Wober W. Comparative efficacy and safety of nimesulide and diclofenac in patients with acute shoulder, and a meta-analysis of controlled studies with nimesulide. Rheumatology (Oxford) 1999;38(Suppl. 1):33–8.
24. Кудаева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите: рандомизированное исследование. Науч-практич ревматол 2008;1:55–9.
25. Speed C.A. Fortnightly review: Corticosteroid injections in tendon lesions. BMJ 2001;323(7309):382–6.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инфликсимаб в российской клинической практике

Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин, Е.С. Позднякова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, А.В. Смирнов, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Исследование инфликсимаба (ИНФ) в России началось в 2001 г. Он был первым генно-инженерными биологическим препаратом (ГИБП), зарегистрированным в нашей стране для лечения больных ревматоидным артритом (РА). С появлением ИНФ начал свою работу Российский регистр биологической терапии ревматоидного артрита (АРБИТР), созданный в октябре 2005 г. на базе центров ГИБП, организованных в ведущих ревматологических клиниках России.

***Цель** исследования – обобщение российского опыта применения ИНФ (эффективность, переносимость и побочные эффекты) у больных РА в реальной клинической практике в рамках многоцентрового наблюдательного исследования.*

***Материал и методы.** В регистр включали больных с достоверным диагнозом РА, которым впервые начато лечение ИНФ. Основным показанием для этого была неэффективность предшествующей базисной терапии. В настоящем исследовании проанализировано 396 больных, получавших терапию ИНФ. Всем больным до назначения ИНФ проводились обследование для выявления возможного латентного туберкулеза: рентгенография грудной клетки и проба Манту. Для оценки эффективности терапии ИНФ использовали критерии EULAR. Специально изучалась зависимость лечебного эффекта от суммарной дозы препарата. Оценка динамики рентгенологического прогрессирования проводилась по методу Sharp в модификации Van der Heijde. ИНФ назначался в дозе 3 мг/кг по классической схеме: 0; 2; 6-я недели, далее каждые 8 нед. Основными периодами оценки результатов терапии были 22-я и 46–54-я недели.*

***Результаты исследования.** Анализ данных реальной клинической практики в России демонстрирует, что назначение ИНФ больным РА с недостаточным эффектом традиционных БПВП способно в большинстве случаев привести к быстрому и выраженному уменьшению активности заболевания. Достоверно установлено также торможение костной деструкции у больных РА, получающих ИНФ. Лечение ИНФ при раннем РА приводит к более частому развитию ремиссий на начальном этапе терапии по сравнению с результатами при развернутой стадии болезни. Показан четкий дозозависимый эффект ИНФ: у пациентов, получивших более 4 инфузий препарата, костная деструкция тормозилась более отчетливо по сравнению с получившими меньшее количество инфузий. В большинстве случаев торможение деструкции сочеталось с клиническим улучшением. Выраженный терапевтический эффект отмечен при назначении как годового курса ИНФ, так и «средних» (5–7 инфузий за год) доз препарата. Результаты нашего анализа свидетельствуют о том, что вероятность эффективности терапии ИНФ возрастает у РФ-негативных пациентов, при относительно менее высокой исходной активности РА и более низкой величине HAQ. Переносимость ИНФ была вполне удовлетворительной, необычных побочных эффектов не зарегистрировано.*

***Заключение.** Российский опыт применения ИНФ убедительно свидетельствует о его эффективности в реальной практике при тяжелом РА, резистентном к терапии традиционными БПВП.*

***Ключевые слова:** ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, инфликсимаб, Российский регистр биологической терапии ревматоидного артита.*

Контакты:** Галина Викторовна Лукина **GVL3@yandex.ru

Infliximab in Russian clinical practice

G.V. Lukina, Ya.A. Sigidin, E.S. Pozdnyakova, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, A.V. Smirnov, S.I. Glukhova, E.L. Nasonov

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The study of infliximab began (INF) in Russia in 2001. It was the first genetically engineered biological agent (GEBA) registered in our country to treat patients with rheumatoid arthritis (RA). With the advent of infliximab, a Russian biological rheumatoid arthritis therapy registry started its work. In October 2005, it was set up on the basis of GEBA centers founded in the leading rheumatology clinics of Russia.

***Objective:** to generalize the Russian experience in using INF (its efficacy, tolerance, and side effects) in patients with RA in real clinical practice within the framework of a multicenter observational study.*

***Subjects and methods.** The register included patients with a valid diagnosis of RA in whom INF treatment was first started. The main indication for this was previous basic therapy failure. This investigation analyzed 396 patients receiving INF therapy. Prior to INF administration, all the patients were examined to identify whether they had possible latent tuberculosis, by applying chest X-ray study and Mantoux test. The European League Against Rheumatism criteria were used to evaluate the efficiency of INF therapy. The relationship between the therapeutic effects of the drug and its cumulative dose was specially used. The trend in X-ray progression was estimated using the Sharp method modified*

by van der Heijde. INF was given in a dose of 3 mg/kg by the classical regimen: at 0, 2, and 6 weeks, then every 8 weeks. The main assessment periods were at 22 and 46–54 weeks.

***Results**. Analysis of the data of real clinical practice in Russia demonstrates that the use of INF in RA patients with the inadequate effect of traditional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) is able to cause a rapid and pronounced reduction in disease activity. There is significant evidence that the IFN-treated patients with RA had also suppressed bone destruction. INF treatment for early RA gives rise to remissions more frequently in the early stage of therapy than that for extensive-stage disease. INF was shown to have a clear dose-dependent effect: in the patients receiving more than 4 infusions of the drug, bone destruction was more noticeably suppressed than in those having its fewer infusions. In most cases, suppressed destruction was accompanied by clinical improvement. A significant therapeutic effect was seen when both an annual course of INF and average (5–7 infusions per year) doses of the drug were used. The results of the analysis suggest that the probable efficiency of INF therapy increases in RF-negative patients with lower baseline RA activity and fewer HAQ scores. INF was quiet satisfactorily tolerated and caused no unusual side effects.*

***Conclusion**. The Russian experience in using INF strongly suggests that it is effective in real practice in severe RA resistant to therapy with traditional DMARDs.*

***Key words:** rheumatoid arthritis, genetically engineered biological agents, infliximab, Russian biological rheumatoid arthritis therapy registry.*
Contact**: Galina Viktorovna Lukina **GVL3@yandex.ru

От имени исследователей: И.Г. Банникова[1], О.В. Бугрова[2], И.Б. Виноградова[3], А.Ф. Давыдова[4], А.И. Дубиков[5], Л.Н. Елисеева[4], Т.И. Злобина[6], Ю.И. Зудбинов[7], Н.Н. Зяблова[8], Е.П. Иливанова[9], Р.Г. Камалова[10], В.Т. Комаров[11], М.А. Королев[12], В.И. Кузнецов[13], В.И. Мазуров[14], И.М. Марусенко[15], Т.В. Мезенова[16], С.Г. Мнацаканян[17], О.Б. Несмеянова[18], Э.Н. Оттева[19], А.Б. Павлова[20], Ю.П. Павлова[21], И.М. Патрикеева[22], Л.К. Пешехонова[23], Т.А. Попова[24], О.Ф. Рябицева[25], Р.С. Сайковский[26], И.Г. Салихов[27], А.Э. Сизиков[28], В.Н. Сороцкая[29], И.Е. Сургутскова[30], Л.А. Троегубова[31], Г.Р. Фадиенко[32], Д.П. Харченко[33], Е.В. Чиркова[34], Е.А.Шикина[35], С.И. Глухова[36].

[1]ОРЦ, Сургут; [2]ОКБ, Оренбург; [3]ОКБ, Ульяновск; [4]ККБ №1, Краснодар; [5]ГКБ №2, Владивосток; [4]ККБ №1, Краснодар; [6]КБ №1, ГРЦ, Иркутск; [7]ОКБ №2, Ростов-на-Дону; [8]АКБ №1, Барнаул; [9]ЛОКБ, Санкт-Петербург; [10]РКБ им. Г.Г. Куватова, Уфа; [11]ОКБ, Пенза; [12]НИИ КЭЛ СО РАМН, Новосибирск; [13]БСМП №15, Волгоград; [14]МАПО, Санкт-Петербург; [15]РБ им. В.А. Баранова, Петрозаводск; [16]НМХЦ им. Н.И. Пирогова, Москва; [17]ГКБ №2, Ставрополь; [18]ОРЦ, Челябинск; [19]ККБ, Хабаровск; [20]РКБ, Черкесск; [21]КБ, Ростов-на-Дону; [22]ОРЦ, Ханты-Мансийск; [23]ГКБ №6, Воронеж; [24]ГКБ №40, Екатеринбург; [25]КБ, Екатеринбург; [26]КБ №83, Москва; [27]ГКБ №1, Казань; [28]ГУ НИИ КИ СО РАМН, Новосибирск; [29]ОКБ, Тула; [30]МГБ №3, Нижневартовск; [31]ГКБ, Киров; [32]ОРЦ, Тюмень; [33]ОКБ, Ставрополь; [34]ГКБ, Пермь; [35]ЦКГ МВД, Москва; [36]ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва.

Исследование инфликсимаба (ИНФ) в России началось в 2001 г. Он был первым генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), зарегистрированным в нашей стране для лечения больных ревматоидным артритом (РА). После появления ИНФ начал работу Российский регистр биологической терапии ревматоидного артрита (АРБИТР). Он был создан в октябре 2005 г. на базе центров терапии ГИБП, организованных в ведущих ревматологических клиниках России. Организация регистра была одобрена локальными этическими комитетами и соответствует стандартам, предъявляемым к Европейским регистрам ГИБП. Основная цель регистра – обобщение российского опыта применения ИНФ (эффективность, переносимость и побочные эффекты) у больных РА в реальной клинической практике в рамках многоцентрового наблюдательного исследования. Анализ материалов Российского регистра ИНФ положен в основу настоящей работы.

Материал и методы. В регистр включали больных с достоверным диагнозом РА, которым впервые начато лечение ИНФ. Основным показанием для этого была неэффективность предшествующей базисной терапии. Все больные подписывали информированное согласие на участие в регистре.

В данном исследовании проведен анализ 396 больных, получавших терапию ИНФ. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Как видно из этой таблицы, подавляющее большинство пациентов были женского пола, среднего возраста, с большой продолжительностью болезни, серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ), имели высокую активность воспалительного процесса и серьезное нарушение функции суставов. До начала терапии ИНФ они получали традиционные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), в том числе метотрексат (МТ) без достаточного эффекта. Более половины больных принимали глюкокортикоиды (ГК).

Всем больным до назначения ИНФ проводили обследование для выявления возможного латентного туберкулеза (рентгенография грудной клетки и проба Манту).

Для оценки эффективности терапии ИНФ использовали критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28. Хороший эффект соответствует снижению DAS 28 более чем на 1,2 балла при итоговом значении, не превышающем 3,2 балла. Эффект расценивается как удовлетворительный при снижении DAS 28 на 0,6–1,2 балла и итоговом значении от 3,2 до 5,1 балла. При сохраняющейся высокой активности болезни (DAS 28 >5,1) пациент считается не ответившим на лечение, независимо от степени снижения DAS 28. DAS 28 <2,6 балла соответствует ремиссии РА. Специально изучалась зависимость эффекта терапии от суммарной дозы препарата. Оценка динамики рентгенологического прогрессирования проводилась по методу Sharp в модификации Van der Heijde.

ИНФ назначали в дозе 3 мг/кг по классической схеме: 1-я инфузия, через 2 нед – 2-я, еще через 4 нед – 3-я и затем последующие инфузии через каждые 8 нед. В эти же сроки оценивали эффективность лечения в соответствии с указан-

ными выше критериями. Основными периодами оценки результатов терапии были 22 и 46–54 нед.

При статистической обработке результатов количественные переменные описывались следующими статистическими показателями: числом пациентов, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ), 25-м и 75-м процентилями, медианой; качественные переменные – абсолютными и относительными (%) частотами. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p<0,05$. Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использовали методы статистического анализа: χ^2-критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, критерий Шефе множественных сравнений (сравнение более 2 групп). Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Результаты исследования. Анализ полученных результатов свидетельствует о значительном клиническом эффекте терапии ИНФ у пациентов с РА, что проявилось в достоверном снижении средних значений индекса DAS 28, начиная с 6-й недели лечения (рис. 1).

При анализе индивидуальных результатов терапии ИНФ клиническое улучшение (хороший/умеренный эффект по критериям EULAR) достигнуто у 80,6% больных к 22 нед и у 83% к 46 нед (рис. 2).

При более подробном анализе результатов 6-месячной (22 нед) терапии ИНФ установлено, что хороший эффект к этому сроку был достигнут у 21% пациентов, умеренный – у 60%, улучшения не было у 19%. При этом у 9% пациентов развилась ремиссия (DAS 28 <2,6). К концу наблюдения (46-я неделя) хороший эффект отмечен у большего числа больных – у 32%, умеренный – у 51%, отсутствие эффекта – у 17%. Низкая активность РА к этому времени достигнута у 14%, ремиссия – у 19% больных (рис. 3).

Для установления предикторов лечебного действия ИНФ мы сопоставили эффект терапии этим препаратом с основными исходными демографическими и клинико-лабораторными показателями у наших пациентов. Результат лечения оценивали по критериям EULAR на 14-й неделе наблюдения, т. е. по результатам индукционного курса (3 первые инфузии). Именно к этому сроку рекомендуется принимать решение о целесообразности дальнейшего продолжения лечения ИНФ.

Больные были разделены на 3 группы: с хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным EULAR-ответом (табл. 2). Путем анализа корреляций между результатом лечения и исходными характеристиками пациентов были определены предикторы лечебного эффекта ИНФ.

Данные табл. 2 свидетельствуют о том, что предикторами хорошего ответа на назначение ИНФ у наших пациентов оказались мужской пол, небольшая давность болезни, серонегативность по РФ и умеренная активность болезни по показателям HAQ и DAS 28.

Таблица **1**. *Клиническая характеристика больных РА, включенных в исследование*

Число больных	396
М/ж	70/326
Возраст, годы	47,2±11,9
Давность РА, годы	7,2+6,4
Курильщики	27 (9,5%)
РФ+, %	85
ЧВС (28)	12,3±7,6
ЧБС (28)	17,6±7,9
СОЭ, мм/ч	37,3±14,9
HAQ, ед.	1,85±0,74
DAS 28, ед.	6,5±1,2
Леченные НПВП, %	96
Леченные ГК, %	55,1
Среднее число БПВП в анамнезе	2,1±1,2

Примечание. Здесь и в табл. 2: ЧВС – число воспаленных суставов; ЧБС – число болезненных суставов.

Мы специально проанализировали различия в эффективности ИНФ в зависимости от наличия у больных РФ. Для этого были отобраны все пациенты (n=135), у которых РФ определялся методом иммунонефелометрии в одном центре (ФГБУ «НИИР» РАМН). Больные были разделены на 2 группы: у 102 больных в сыворотке крови определялся РФ, у 33 он отсутствовал.

В начале исследования в каждой группе у большинства пациентов отмечалась высокая активность по показателю DAS 28 (DAS 28 >5,1): у 85,3% в группе РФ+ и 63,6% в группе РФ-. В процессе лечения ИНФ достоверное снижение активности РА было достигнуто в обеих группах на всех этапах наблюдения. Однако к концу наблюдения в группе РФ- от-

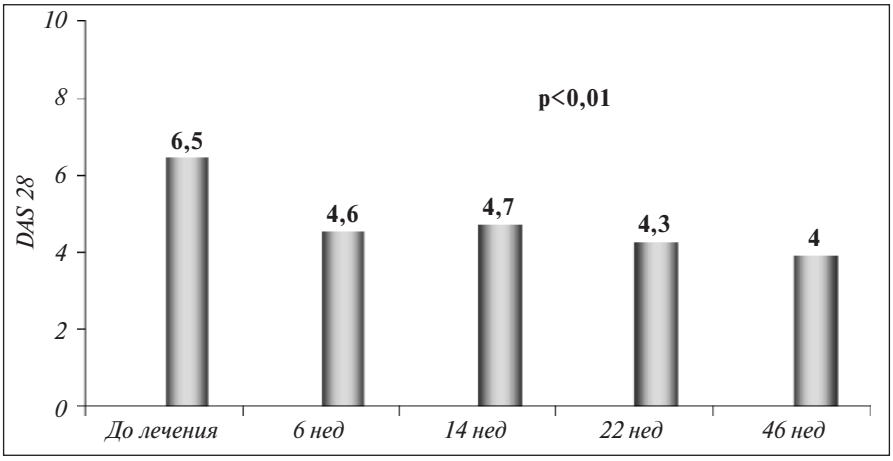


Рис. 1. *Динамика DAS 28*

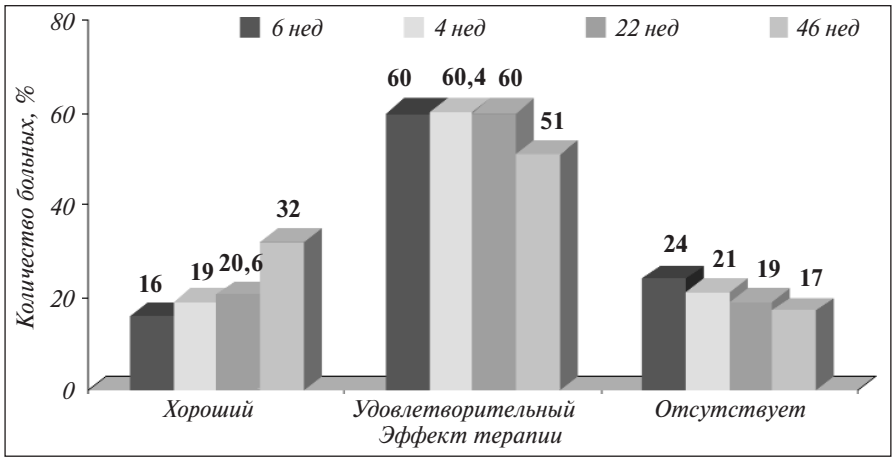


Рис. 2. *Оценка эффективности терапии РА по критериям EULAR*

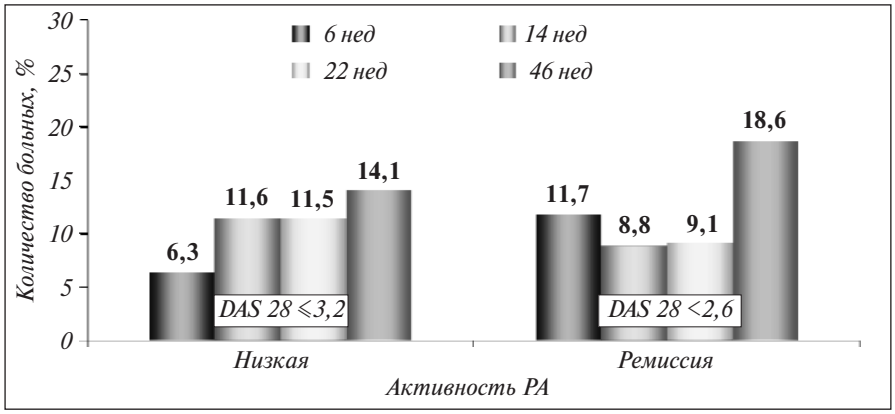


Рис. 3. *Частота развития ремиссии и низкой активности РА в процессе лечения*

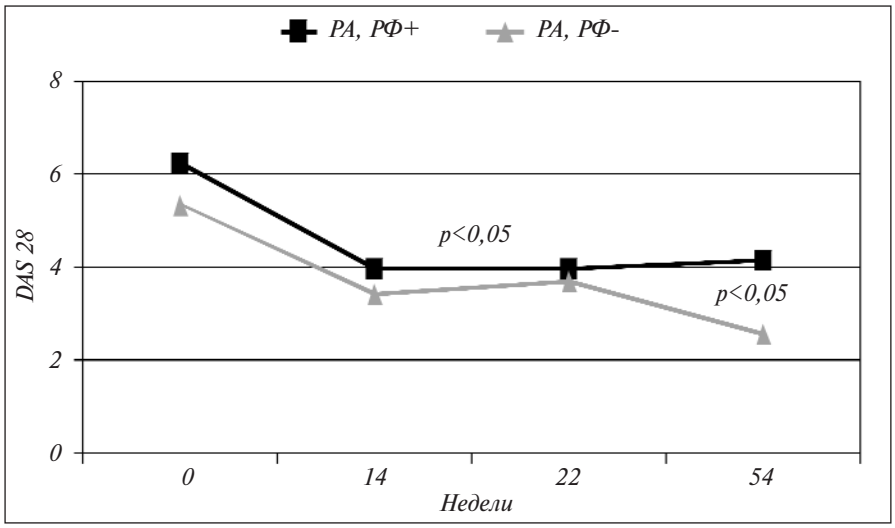


Рис. 4. *Динамика активности РА (DAS 28) на фоне лечения ИНФ*

мечалось достоверно более выраженное снижение DAS 28 по сравнению с таковым в группе РФ+ (рис. 4).

Уже через 14 нед после начала лечения в группе РФ- по сравнению с группой РФ+ было отмечено большее число ремиссий и больных с низкой активностью РА (47,4% по сравнению с 31,2%). Через 1 год после начала терапии ИНФ число ремиссий в группе РА- составило 50%, т. е. было в 5 раз больше, чем у больных с РА+ (10,7%). У остальных 50% пациентов с РА- в этот период наблюдалась низкая активность заболевания, т. е. к концу исследования в этой группе не осталось больных с высокой и даже умеренной активностью РА. Напротив, в группе РА- на данном этапе лечения сохранялся значительный процент пациентов с высокой (28,6%) и умеренной (42,9%) активностью РА.

Таким образом, лечебный эффект ИНФ оказался более выраженным у больных РА с РФ-.

В литературе имеются единичные работы, в которых изучались сохранение лечебного и антидеструктивного действия ИНФ после его отмены и связь этого действия с полученной дозой препарата. Поэтому представляется важным исследовать в реальной клинической практике, как длительно сохраняется влияние ИНФ на клинические и особенно рентгенологические проявления болезни после его отмены, а также оценить зависимость достигнутого эффекта от суммарной дозы.

С этой целью больные, получавшие ИНФ, были разделены на 3 группы: 1-я – пациенты, получившие 4 инфузий (n=63); 2-я – пациенты, получившие 5–7 инфузий (n=31); 3-я – пациенты, получившие 8 инфузий (n=41).

Результат лечения у всех больных оценивали через 1 год после начала лечения (в том числе у пациентов, не завершивших полный годовой курс терапии ИНФ).

У всех больных наблюдалось быстрое (уже на 14-й неделе лечения) и достоверное снижение активности РА. Уменьшение активности по сравнению с ее исходным уровнем оставалось достоверным во всех группах также через 1 год лечения. В то же время к 54-й неделе наблюдения средний уровень DAS 28 в 1-й группе оказался существенно выше, чем в 2 других группах. Между 2-й и 3-й группами достоверного различия в этот период наблюдения не выявлено (рис. 5).

Эта же закономерность прослеживалась при дифференцированной оценке активности РА внутри каждой группы: через 1 год наблюдения наибольшее число пациентов (36,4%) с высокой лабораторной активностью отмечалось в 1-й группе, получившей 4 инфузий ИНФ. В 3-й группе через 1 год терапии выявлено больше пациентов с низкой активностью РА, чем во 2-й (53,9% по сравнению с 27,3%). Количество ремиссий во 2-й и 3-й группах оказалось сопоставимым

Таблица **2**. *Эффективность ИНФ через 14 нед в зависимости от демографических и клинических показателей до начала терапии (предикторы ответа)*

Показатель	Эффект терапии		
	хороший	удовлетворительный	неудовлетворительный
М/ж, %	20/80	12,5/87,5	11,1/88,9
Возраст, годы	43,1±14,6	45,9±13	45,9±10,3
Давность РА, годы (медиана – 25–75-й процентиль)	4 (2–15)	4 (2–10)	9 (2,5–1,5)
РФ +/-, %	54,5/45,5	74/26	66,7/33,3
АЦЦП +/-, %	68,2/31,8	77,78/22,22	50/50
СРБ, мг/л	20,5±18,3	27,6±26,3	65,0±58,0
СОЭ, мм/ч	40,0±22,8	45,7±28,9	60,5±31,2
HAQ, ед.	1,3±0,6	1,6±0,7	1,6±0,4
DAS 28, ед.	5,7±1,1	6,2±1,1	6,1±1,5
Оценка тяжести состояния по ВАШ, мм:			
врачом	48,8±18,6	56,3±17,5	67,5±17,3
пациентом	55,2±16,3	58,1±18,4	63,1±17,6
Утренняя скованность, мин	60 (30–90)	90 (60–150)	120 (60–150)
Боль по ВАШ, мм	53,5±20,8	61,2±21,6	58,9±18,8
ЧБС (28)	10,2±6,8	14,3±8,2	13,9±8,6
ЧВС (28)	9,0±5,6	9,5±5,5	10,4±8,1
МТ/лефлуномид, %	85,7/14,3	82,1/17,9	87,5/12,5

Примечание. АЦЦП – антитела к цетруллинированному пептиду.

(28,6 и 23,1% соответственно), в то время как в 1-й группе оно было ниже (18,2%).

Мы специально проанализировали динамику рентгенологического прогрессирования по методу Шарпа за 1 год наблюдения в 3 группах пациентов и обнаружили, что у получивших 4 инфузий ИНФ (1-я группа), отмечалось достоверно большее рентгенологическое прогрессирование, чем у больных 2 других групп. Таким образом, оказывается, что низкая суммарная доза ИНФ способна вызвать длительный клинический эффект, но существенно не тормозит суставную деструкцию. Между 2-й и 3-й группами достоверных различий в степени рентгенологического прогрессирования не обнаружено (рис. 6).

Проанализировано также влияние суммарной дозы ИНФ на рентгенологичекое прогрессирование в зависимости от серопозитивности по РФ. В начале исследования группы РФ+ и РФ- пациентов были сопоставимы по всем рентгенологическим показателям. При оценке результатов лечения в зависимости от количества инфузий ИНФ оказалось, что среди больных, получивших 4 инфузий, существенно меньшее рентгенологическое прогрессирование отмечено у серонегативных пациентов. Если больные получили ⩾5 инфузий ИНФ, различия в выраженности прогрессирования суставной деструкции нивелировались (рис. 7).

Проведена также сравнительная оценка эффективности ИНФ у пациентов с ранним и «поздним» РА. Группа раннего РА включала 55 больных: длительность болезни варьировала от 2 мес до 2 лет; медиана (25–75%) составила 1 (0,54–1,75) год. Группу «позднего» РА (длительность болезни – более 2 лет) составили 80 пациентов; медиана (25–75%) равнялась 9 (5–17) годам. Исходная активность

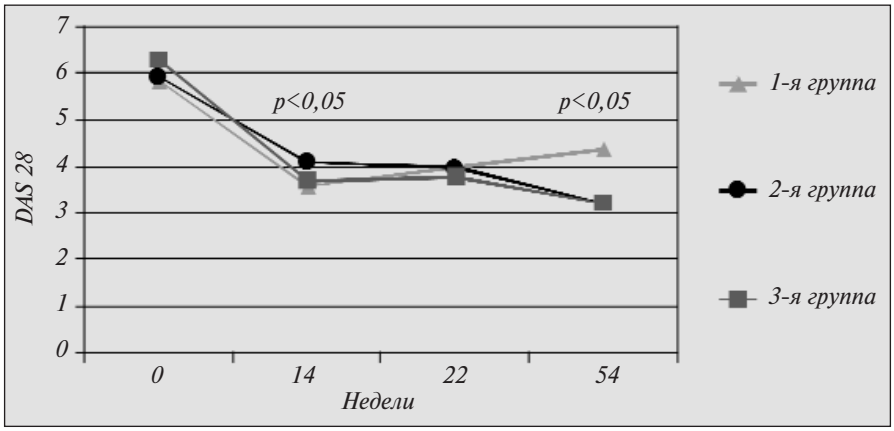


Рис. 5. *Динамика DAS 28 на фоне лечения ИНФ в зависимости от числа инфузий*

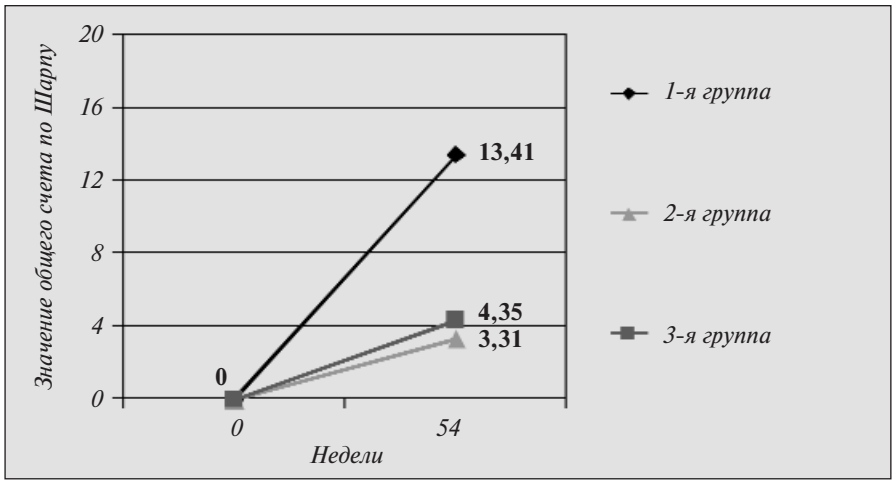


Рис. 6. *Динамика общего счета по методу Шарпа (дельта) в течение 1 года в зависимости от суммарной дозы ИНФ*

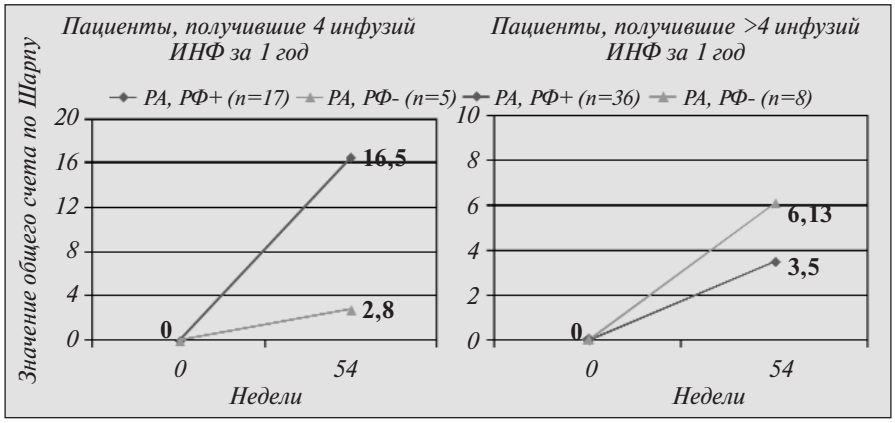


Рис. 7. *Динамика общего счета по методу Шарпа (дельта) за 1 год наблюдения*

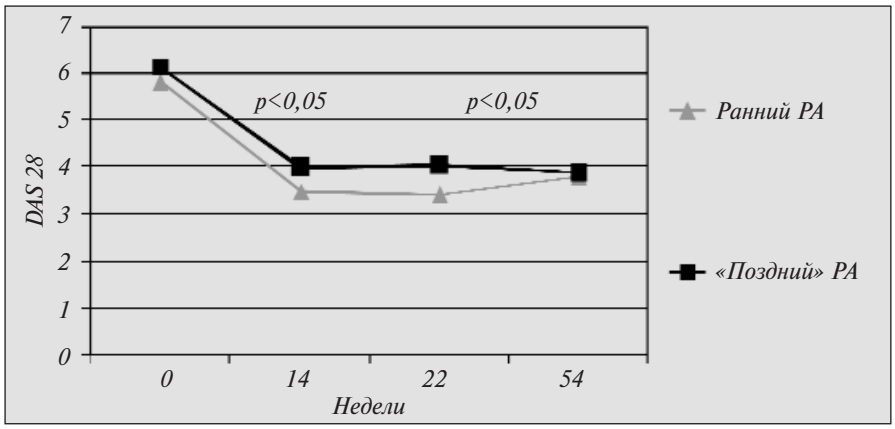


Рис. 8. *Динамика DAS 28 на фоне лечения ИНФ в зависимости от длительности РА*

воспалительного процесса у пациентов этих групп существенно не различалась. Подавляющее большинство больных в каждой группе исходно имели высокую степень активности (DAS 28 >5,1): группа раннего РА – 73,6%, группа «позднего» РА – 84%.

Через 14 нед терапии показатель DAS 28 достоверно снизился в обеих группах ($p<0,05$). В дальнейшем эта тенденция сохранялась на 22-й неделе и к концу наблюдения (рис. 8).

Через 14 нед частота ремиссий при «позднем» РА составила 14,3%, а при раннем РА она была значительно выше (33,3%). Такое же соотношение сохранялось и к 22-й неделе – 16 и 33,3% соответственно. К концу периода наблюдения эти различия сглаживались (рис. 9).

Таким образом, при раннем РА терапия ИНФ приводит к развитию ремиссии существенно быстрее. Этот факт приобретает особое значение при лечении наиболее тяжелых вариантов заболевания.

Мы провели также сравнение индивидуальной эффективности ИНФ у больных ранним и «поздним» РА по критериям EULAR. На рис. 10 показано, что через 14 нед терапии у пациентов отмечаются преимущественно хороший и удовлетворительный ответы, суммарная частота которых очень близка в обеих группах: ранний РА – 90,9%, «поздний» РА – 86,5%. Через 22 нед терапии соответствующие показатели составили 94 и 85%. Однако в этот период частота хороших результатов при раннем РА почти в 2 раза превышала таковую при «позднем» РА – 53 и 28% соответственно ($p<0,05$). Через 1 год наблюдения в обеих группах суммарные показатели хорошего и удовлетворительного ответов полностью совпадают – 75 и 76%. Таким образом, более выраженный эффект ИНФ при раннем РА был отмечен только в первый период лечения – к 22-й неделе (см. рис. 10).

При оценке динамики общего счета по Шарпу в обеих группах выявлена отрицательная рентгенологическая динамика, причем достоверного различия между группами не обнаружено.

Переносимость ИНФ была в основном хорошей. Относительно частыми побочными явлениями были инфузионные реакции (снижение уровня АД на 10–20 мм рт. ст., тахикардия, ощущение жара), наблюдавшиеся в процессе введения препарата у 40% пациентов. Только у 8,6% больных отмечались серьезные нежелательные эффекты, потребовавшие отмены ИНФ. Серьезные инфекционные осложнения имелись у 14 (3,5%) пациентов. У 4 больных развился туберкулез, у 3 – гнойный артрит (после 1-й, 6-й и 8-й инфузий), у 2 – пневмония; во всех случаях потребовались госпитализация и длительное лечение. У 1 пациентки после 1-й инфузии ИНФ отмечался фурункулез. У других пациентов мы наблюдали гнойный бронхит, гнойный бурсит, остеомиелит, цитомегаловирусную инфекцию.

Среди серьезных нежелательных эффектов, не связанных с инфекцией, чаще всего встречались аллергические и анафилактоидные реакции – у 8 пациентов. У 1 из этих больных во время 4-й инфузии развились коллапс, выраженная боль в мышцах и усиление боли в суставах. Отек Квинке возник у 1 пациентки во время 5-й инфузии. Еще в 2 случаях ИНФ был отменен в связи с развитием крапивницы и выраженного кожного зуда. У 1 пациента после 6-й инфузии ИНФ отмечался кожный васкулит в области нижней трети правой голени. У 2 больных препарат отменили в связи с возникновением значительной одышки во время его введения. Еще у 1 пациентки отмечалось развитие фиксированной токсидермии в подмышечных областях с последующим распространением на боковые поверхности грудной клетки и субмаммарные складки с двух сторон. В 3 случаях развился псориаз. Зарегистрированы также такие серьезные нежелательные явления, как мерцательная аритмия, флеботромбоз голени, нефрит и рак прямой кишки (каждое – у 1 больного); 1 пациентка умерла вследствие тяжелой хронической почечной недостаточности при вторичном амилоидозе, что не связано с лечением ИНФ.

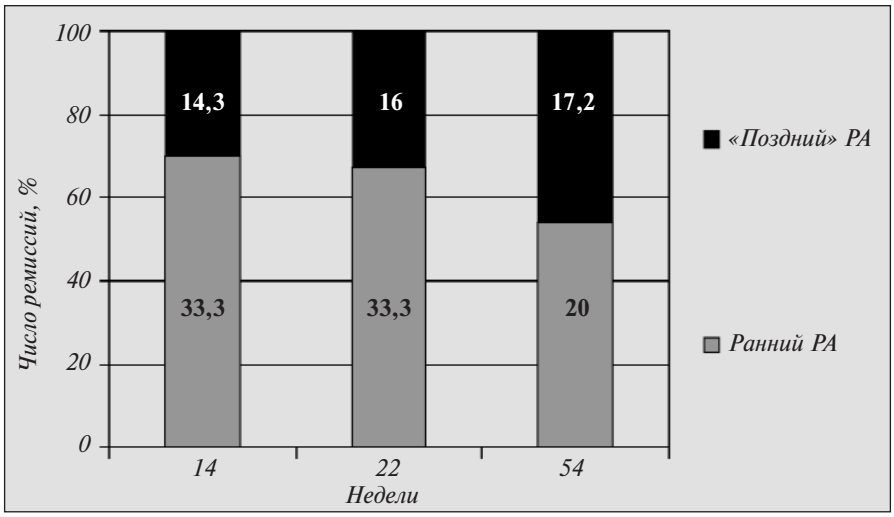


Рис. 9. *Число ремиссий на фоне лечения ИНФ в зависимости от длительности РА*

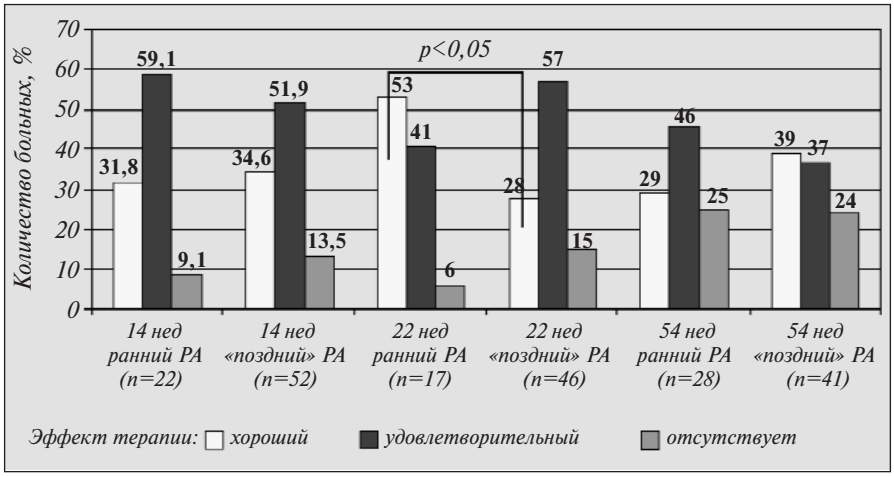


Рис. 10. *Сравнительная оценка эффективности ИНФ по критериям EULAR в зависимости от длительности РА*

Нежелательные явления, не потребовавшие отмены препарата, зарегистрированы еще у 7 пациентов. У 1 больной на фоне лечения отмечались частые ОРЗ, у 1 – после 7-й инфузии развился бронхит, который сопровождался herpes labialis, а после 9-й инфузии – эритематозная сыпь и зуд в месте введения препарата, еще у 1 пациентки после 4-й инфузии возник кандидозный стоматит, в дальнейшем не рецидивировавший, несмотря на продолжение лечения ИНФ, у 1 больного в области шеи развился локализованный очаг разноцветного лишая, быстро регрессировавший под влиянием местной терапии.

Заключение. Анализ данных реальной клинической практики в России демонстрирует, что назначение ИНФ больным РА с недостаточным эффектом традиционных БПВП способно в большинстве случаев привести к быстрому и выраженному уменьшению активности заболевания. Достоверно установлено также торможение костной деструкции у больных РА, получающих ИНФ. Лечение ИНФ при раннем РА приводит к более частому развитию ремиссий на начальном этапе терапии по сравнению с результатами при развернутой стадии болезни. Эти данные обосновывают более широкое применение препарата на ранней стадии РА.

Показан четкий дозозависимый эффект ИНФ – у пациентов, получивших >4 инфузий препарата, костная деструкция тормозилась более отчетливо, чем у получивших меньшее количество инфузий. В большинстве случаев торможение деструкции сочеталось с клиническим улучшением. Выраженный терапевтический эффект достигнут при назначении как годового курса ИНФ, так и «средних» (5–7 инфузий за 1 год) доз препарата.

Для оптимизации и улучшения результатов терапии РА принципиально важное значение имеет поиск предикторов эффективности ГИБП, что позволяет создать предпосылки для индивидуализации терапии РА. Результаты нашего анализа свидетельствуют о том, что вероятность эффективности терапии ИНФ возрастает при РФ- РА, при относительно менее высокой исходной активности болезни и более низкой величине HAQ.

Переносимость ИНФ была вполне удовлетворительной, необычных побочных эффектов не зарегистрировано.

Таким образом, российский опыт применения ИНФ убедительно свидетельствует об эффективности этого препарата в реальной ревматологической практике при тяжелом РА, резистентном к терапии традиционными БПВП.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Патогенетическое лечение остеоартроза коленных суставов

М.С. Светлова
Петрозаводский государственный университет

Представлены результаты исследования влияния длительного лечения терафлексом (3-летнее наблюдение) или алфлутопом (5-летнее наблюдение) больных остеоартрозом коленных суставов. Показано положительное действие обоих препаратов на симптомы заболевания. Сделан вывод о более активном влиянии терафлекса на патогенетические механизмы прогрессирования гонартроза.

Ключевые слова: *остеоартроз, гонартроз, терафлекс, алфлутоп.*
Контакты*: Марина Станиславовна Светлова* ***svetlova@rambler.ru***

Pathogenetic treatment for knee osteoarthrosis
M.S. Svetlova
Petrozavodsk State University

The paper presents the results of studying the impact of long-term treatment with theraflex (a 3-year follow-up) or alflutop (a 5-year follow-up) in patients with knee osteoarthosis. Both drugs have been shown to exert a positive effect on the symptoms of the disease. It has been concluded that theraflex affects more actively the pathogenic mechanisms in the progression of gonarthrosis.

Key words: *osteoarthrosis, gonarthrosis, theraflex, alflutop.*
Contact: *Marina Stanislavovna Svetlova* ***svetlova@rambler.ru***

Остеоартроз (ОА) – хроническое прогрессирующее заболевание, характерным признаком которого является наличие деструктивных изменений суставного хряща и субхондральной кости с развитием краевых остеофитов. Однако при ОА в патологический процесс вовлекается весь сустав – капсула, связки, синовиальная мембрана, околосуставные мышцы [1]. Заболевание представляет собой важную социально-экономическую проблему в связи с широким распространением (ОА занимает 1-е место среди других ревматических заболеваний), значительным ухудшением качества жизни больных из-за постоянного болевого синдрома, а также высокой инвалидизацией [2].

В основе заболевания лежит нарушение адаптации суставного хряща к механической нагрузке, прежде всего, смещение баланса обмена хрящевой ткани в сторону катаболических процессов. В норме синтез и деградация элементов хряща находятся в сбалансированном состоянии. Изменения суставного хряща при ОА могут быть обусловлены как генетическими, так и разнообразными средовыми факторами, т. е. характеризуются мультифакторностью [3].

Одним из самых важных компонентов матрикса хряща являются протеогликаны (макромолекулы, в которых стержневой белок связан с одной или несколькими цепями глюкозамингликанов – ГАГ). ГАГ разделяют на 2 группы: несульфатированные (гиалуроновая кислота, хондроитин) и сульфатированные (хондроитина сульфат, кератансульфат). Совместно с коллагеновыми волокнами ГАГ обеспечивают устойчивость хряща к внешним воздействиям. При ОА синтез хондроцитами ГАГ снижается. Снижается и синтез коллагена II типа и увеличивается синтез коллагена I, III, X типов. На ранних стадиях ОА происходит активизация хондроцитов, которые вырабатывают ряд цитокинов (ИЛ 1β, ФНО α) и ферментов (металлопротеиназы, индуцируемая синтетаза оксида азота, ЦОГ 2), способствующих разрушению хряща, развитию воспалительных изменений в пораженном суставе. Прогрессирующие изменения хряща и реактивные костные изменения приводят к нарушению биомеханики с соответствующей патологией связок, сухожилий и мышц. Это обусловливает хронизацию болевого синдрома, а также значительные изменения функции суставов [4–7].

Таким образом, современное лечение ОА должно быть направлено на основные звенья патогенеза заболевания, не только способствовать снижению выраженности болевого синдрома, но и сдерживать прогрессирование структурных изменений в пораженном суставе, т. е. обладать болезнь-модифицирующим эффектом.

Согласно современной классификации, препараты для лечения ОА подразделяют на следующие группы:

- симптоматические средства быстрого действия (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП), ацетаминофен, опиоидные анальгетики, глюкокортикоиды и др.);
- средства замедленного действия (глюкозамин, хондроитин, гиалуроновая кислота, диацериин, неомыляемые соединения авокадо и сои), эффект которых проявляется медленно и сохраняется после окончания их применения. Данные фармакологические агенты не только обладают симптоматическим эффектом, но и, возможно, сдерживают прогрессирование ОА, так как влияют на его патогенетические звенья.

К следующей группе противоартрозных препаратов относятся широко используемые в нашей стране терафлекс и алфлутоп. Они безопасны и потенциально способны модифицировать обменные процессы в хряще. Терафлекс – комбинированный препарат, в состав которого входят хондрои-

тина сульфат и глюкозамина гидрохлорид. В проведенных ранее исследованиях было показано положительное действие терафлекса на симптомы ОА, однако влияние длительной терапии этим препаратом на прогрессирование заболевания требует изучения [8–10].

Алфлутоп – противоартрозный препарат, состоящий из гиалуроновой кислоты, хондроитин-4-, хондроитин-6-сульфата, дерматансульфата, кератансульфата, свободных аминокислот и комплекса микроэлементов, предназначенный для парентерального введения. Существует две схемы лечения алфлутопом: только внутримышечное введение и комбинированная терапия, предполагающая внутрисуставное введение препарата в сочетании с его внутримышечными инъекциями. Вторая схема представляется гораздо более эффективной, но связана с возможными осложнениями (реактивный синовит, инфекционный артрит и др.) Симптоматический эффект алфлутопа продемонстрирован во многих исследованиях [11–16]. Длительные исследования влияния препарата на прогрессирование ОА не проводились.

Цель работы – изучение влияния длительной терапии терафлексом (3-летнее наблюдение) или алфлутопом (5-летнее наблюдение), начатой на ранних стадиях заболевания, на симптомы и рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов.

Материал и методы. В исследование включено 308 амбулаторных больных с достоверным диагнозом гонартроза (ГА), давших письменное согласие на участие в исследовании. Диагностику заболевания осуществляли на основе критериев ГА Американской коллегии ревматологов [17]. В случае отсутствия рентгенологических критериев диагноз ГА устанавливали при наличии сочетания клинических симптомов (боль механического характера, скованность в суставах <30 мин, ограничение функции) и выявленной при артросонографии неровности контура суставных поверхностей костей, образующих сустав. Рентгенологическую стадию ГА оценивали по классификации Келлгрена–Лоуренса [18].

Критериями включения в исследование были: длительность симптомов ГА от 2 до 36 мес; 0, I, II рентгенологическая стадия ГА; первичный ГА; отсутствие других заболеваний суставов. Критерии исключения: наличие тяжелой сопутствующей патологии; терапия препаратами с возможным болезнь-модифицирующим эффектом в анамнезе.

Таким образом, под ГА ранних стадий подразумевали сочетание у больного клинических симптомов ГА (длительность симптомов от 2 до 36 мес) и 0, I или II рентгенологической стадии процесса.

Среди пациентов преобладали женщины – 241 (78,2 %), мужчин было 67 (21,8 %). Средний возраст больных составил 46,2±11,5 года, длительность заболевания – 12,5±8,1 мес. На момент включения в исследование 0 рентгенологическая стадия ГА (по Келлгрену–Лоуренсу) имелась у 64 (20,9%) больных, I – у 150 (48,8%), II – у 94 (30,3%). У 204 (66,3%) пациентов поражение коленных суставов было двусторонним, у 104 (33,7 %) – односторонним.

С целью изучения влияния длительной терапии терафлексом или алфлутопом, назначенной на ранних стадиях процесса, на симптомы и течение ГА пациенты были разделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошло 168 пациентов с ранними стадиями ГА (РГА): 134 (79,7%) женщины и 34 (20,3%) мужчины, средний возраст – 47,4±11,6 года, средняя длительность ГА – 11,5±6,7 мес, 0 стадия ГА имелась у 35 (20,8%) больных, I – у 83 (49,4%), II – у 50 (29,8%). Контрольная группа включала 140 пациентов – 107 (76,4%) женщин и 33 (23,6%) мужчины, средний возраст – 46,7±10,4 года, средняя длительность ГА – 11,7±5,9 мес, 0 стадия ГА отмечена у 29 (20,7%) больных, I – у 67 (47,9%), II – у 44 (31,4%). Основная и контрольная группы были сопоставимы по параметрам суставного синдрома на момент включения в исследование.

Терафлекс назначали по 1 капсуле 3 раза в сутки на протяжении 1 мес, далее – по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение последующих 5 мес. Повторные курсы лечения терафлексом в дозе 2 капсулы в сутки в течение 2 мес повторяли с интервалом 1 мес. Общая длительность приема препарата на момент окончания исследования составила 3 года.

Алфлутоп больные получали в суммарной дозе 20 мл на курс. Использовали комбинированную схему введения: на фоне внутримышечных инъекций препарата по 1 мл через день его вводили внутрисуставно по 2 мл с интервалом 2–3 дня, по 5 инъекций в пораженный сустав. Подобные курсы повторяли с интервалом 6 мес в течение 5 лет. При усилении боли в коленных суставах больным разрешался прием диклофенака в суточной дозе 100 мг.

Для оценки выраженности болевого синдрома, функциональной активности суставов определяли суммарный альгофункциональный индекс Лекена (ФИЛ) [19] для ГА в баллах, выраженность боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в мм, индексы WOMAC (**W**estern **O**ntario and **Mc**MAster Universities Osteoarthritis Index) боли, скованности, функции и суммарный глобальный индекс по ВАШ в мм [20].

Для оценки влияния терапии на рентгенологические показатели (степень сужения рентгеновской суставной щели – РСЩ – и остеофитоз) всем больным на момент включения в исследование и в контрольные сроки наблюдения проводили рентгенографию коленных суставов в прямой, боковой и аксиальной проекциях в положении максимального разгибания колена с целью наилучшей визуализации передних отделов РСЩ, изучения латерального и медиального отделов тибиофеморальной области (ТФО).

1. РСЩ измеряли в наиболее суженном участке медиального отдела ТФО с использованием лупы с ценой деления 0,1 мм. Степень сужения РСЩ определяли полуколичественным методом в баллах: 0 баллов – отсутствие сужения; 1 балл – 4,5–5 мм; 2 балла – 4–4,5 мм; 3 балла – <4 мм.

2. Выраженность остеофитоза оценивалась полуколичественным методом в баллах: 0 баллов – остеофиты (ОФ) отсутствуют; 1 балл – заострение суставных поверхностей; 2 балла – не более 2 мелких ОФ; 3 балла – 3 и более мелких ОФ.

Рентгенограммы оценивал один и тот же врач-рентгенолог.

Все перечисленные клинические и рентгенологические показатели определяли на момент включения в исследование и в контрольные сроки наблюдения: через 6 мес; 1; 2; 3 года и у получавших алфлутоп через 5 лет лечения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Statistica. Для описания характера распределения количественных признаков определяли средние величины (M), стандартное отклонение (SD). Характер распределения количественных признаков оценивали по Колмогорову–Смирнову, достоверность различий – с использованием t-критерия Стьюдента при нормальном распределе-

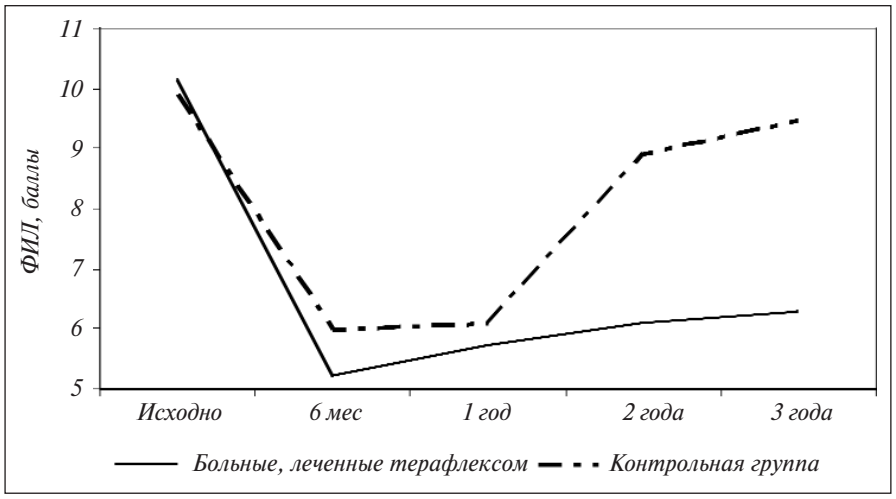


Рис. 1. *Динамика ФИЛ в группе больных, леченных терафлексом, и в контроле. p<0,05 (через 2 и 3 года наблюдения)*

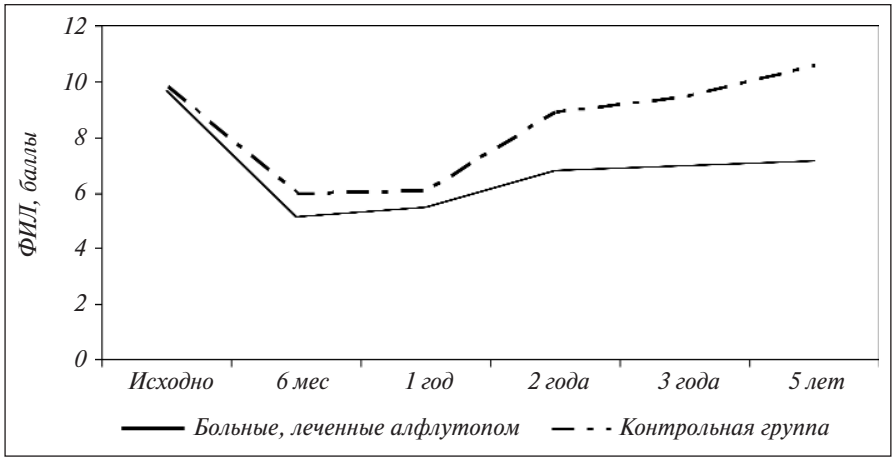


Рис. 2. *Динамика ФИЛ в группе больных, леченных алфлутопом, и в контроле. p<0,05 (через 3 года и 5 лет наблюдения)*

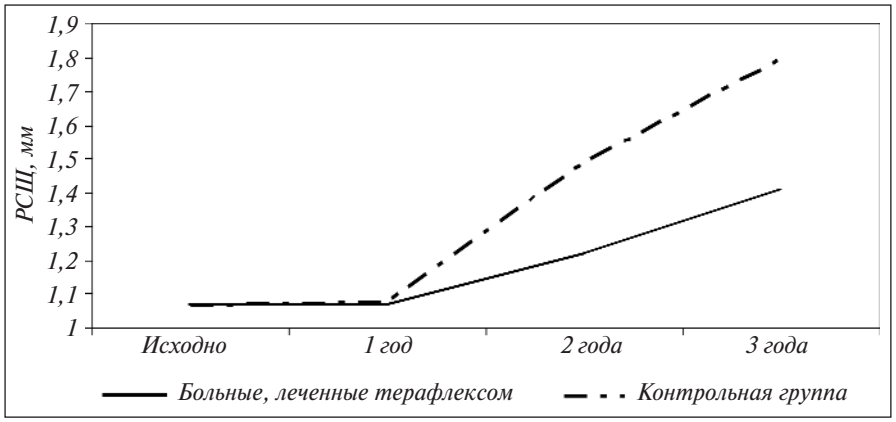


Рис. 3. *Динамика высоты РСЩ в медиальном отделе ТФО в группе больных, леченных терафлексом, и в контроле. p<0,05 (через 3 года наблюдения)*

нии признака и с помощью U-критерия Манна–Уитни при ненормальном распределении. Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты и их обсуждение. Через 6 мес постоянного приема терафлекса отмечена положительная динамика всех клинических показателей. Так, выраженность боли по ВАШ в покое и при ходьбе снизилась по сравнению с исходными значениями с 31,44±7,12 и 52,82±12,48 мм до 20,89±7,44 и 30,65±12,42 мм соответственно (p<0,01). Достоверно отличались от исходных и значения ФИЛ (исходно 10,12±2,98 балла), всех шкал индекса WOMAC (боли, скованности, функции, глобальный): исходно – 172,48±47,54; 48,91±12,75; 554,75±158,97; 785,65±160,51 мм, через 6 мес непрерывного приема терафлекса – 5,20±2,42 балла, 98,65±40,32; 25,26±12,69; 376,86±131,34; 528,91±145,21 мм соответственно (p<0,01). Положительная динамика клинических показателей сохранялась в течение всего срока наблюдения за больными основной группы. Достоверность различий выраженности боли по ВАШ (в покое и при ходьбе), ФИЛ, индекса WOMAC (всех его шкал) с исходными значениями сохранялась через 1; 2 и 3 года наблюдения. Так, ФИЛ составил 5,72±2,16; 6,08±2,75; 6,27±2,81 балла, а индекс WOMAC глобальный – 513,18±156,71; 544,20±151,78; 558,61±153,12 мм через 1; 2; 3 года лечения терафлексом соответственно (p<0,05). Динамика ФИЛ в основной и контрольной группах представлена на рис. 1.

Положительное влияние на симптомы ГА отмечено через 6 мес после первого курса терапии алфлутопом. Выраженность боли по ВАШ в покое и при ходьбе снизилась по сравнению с исходной с 36,12±13,23 и 55,41±13,25 мм до 20,55±8,45 и 34,67±12,89 мм соответственно (p<0,01). Достоверно отличались от исходных и значения ФИЛ (исходно 9,62±3,82 балла), всех шкал индекса WOMAC (боли, скованности, функции, глобальный): исходно – 168,65±54,13; 45,74±12,44; 564,72±148,75; 728,64±170,55 мм, через 6 мес после первого курса – 5,12±3,44 балла; 118,98±43,87; 25,76±12,65; 387,99±129,65; 533,98±154,43 мм соответственно (p<0,01). Достоверность различий выраженности боли по ВАШ, ФИЛ, индекса WOMAC (всех его шкал) с исходными значениями сохранялась через 1; 2; 3 года наблюдения. Через 5 лет лечения алфлутопом положительный эффект терапии сохранялся, однако такие клинические показатели, как выраженность боли по ВАШ в покое и при ходьбе, ФИЛ, WOMAC скованности, функции,

утратили достоверность различий с исходными значениями. Показатели WOMAC боли и глобального попрежнему достоверно отличались от исходных через 5 лет наблюдения (145,67±36,12 и 609,32±167,22 мм соответственно, $p<0,05$). Динамика ФИЛ на фоне терапии алфлутопом представлена на рис. 2.

В контрольной группе также наблюдалась положительная динамика всех клинических показателей через 6 мес, 1; 2; 3 года наблюдения. Однако уже через 2 года достоверность различий с исходным значением сохранялась лишь для выраженности боли по ВАШ. Через 3 года наблюдения значения всех клинических показателей приблизились к исходным.

В ходе исследования оценивали рентгенологические признаки ГА (сужение РСЩ в медиальном отделе ТФО и выраженность остеофитоза) у больных основной группы на фоне длительной терапии терафлексом или алфлутопом и в контрольной группе на момент включения в исследование и в динамике через 1; 2; 3 года и 5 лет (у больных, леченных алфлутопом) наблюдения.

Через 1 год лечения терафлексом отрицательная динамика высоты РСЩ практически отсутствовала. Через 2 и 3 года наблюдения различия в высоте РСЩ с исходными значениями не достигли статистической достоверности (рис. 3).

Одним из важных показателей прогрессирования структурных изменений в коленном суставе при ГА являются ОФ (увеличение их числа и размеров). По мнению ряда авторов [21, 22], именно ОФ в большей степени, чем высота РСЩ, отражают отрицательную рентгенологическую динамику при ОА и именно ОФ в большей степени ответственны за усугубление симптомов ГА.

На фоне терапии терафлексом было выявлено незначительное прогрессирование остеофитоза через 1 год наблюдения. Через 2 и 3 года статистически значимые различия с исходными значениями этого показателя отсутствовали в группе больных, длительно лечившихся терафлексом (рис. 4).

Рентгенологическое прогрессирование по Келлгрену–Лоуренсу на ⩾1 рентгенологическую стадию на фоне длительной терапии терафлексом констатировано у 9 (8,6%) паци-

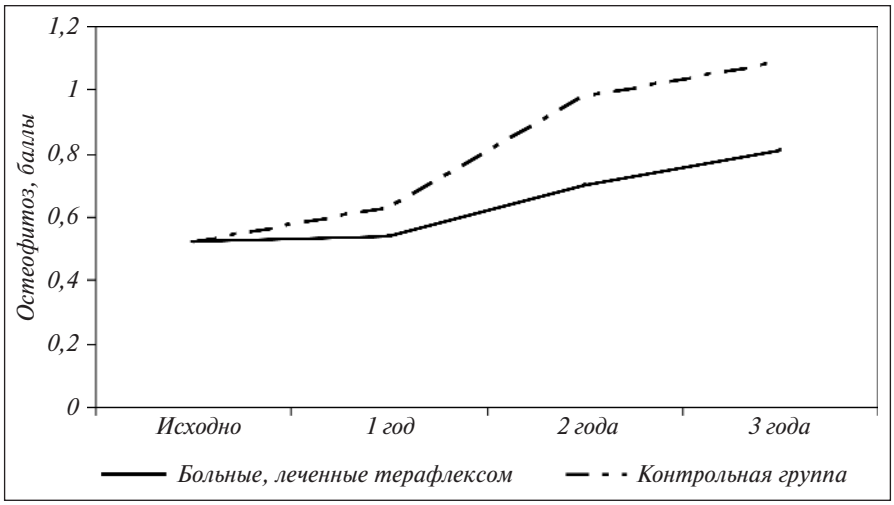


Рис. 4. *Динамика остеофитоза в группе больных, леченных терафлексом, и в контроле. $p<0,05$ (через 3 года наблюдения)*

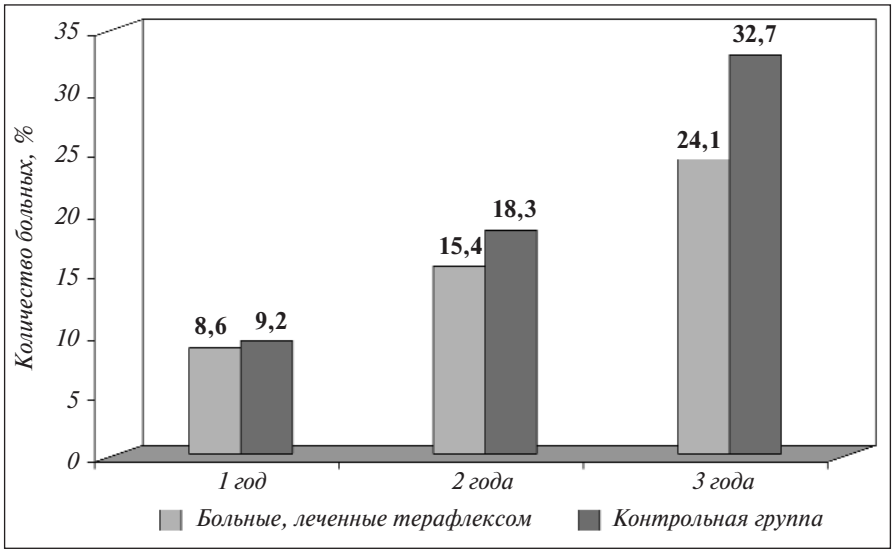


Рис. 5. *Количество больных с рентгенологическим прогрессированием ГА в группе леченных терафлексом и в контроле. $p<0,05$ (через 3 года наблюдения)*

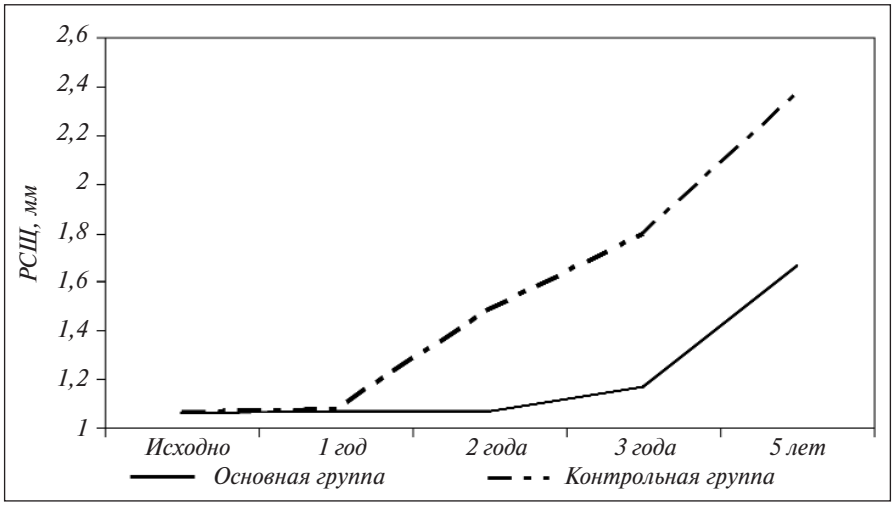


Рис. 6. *Динамика высоты РСЩ в группе больных, леченных алфлутопом, и в контроле. $p<0,05$ (через 3 года и 5 лет наблюдения)*

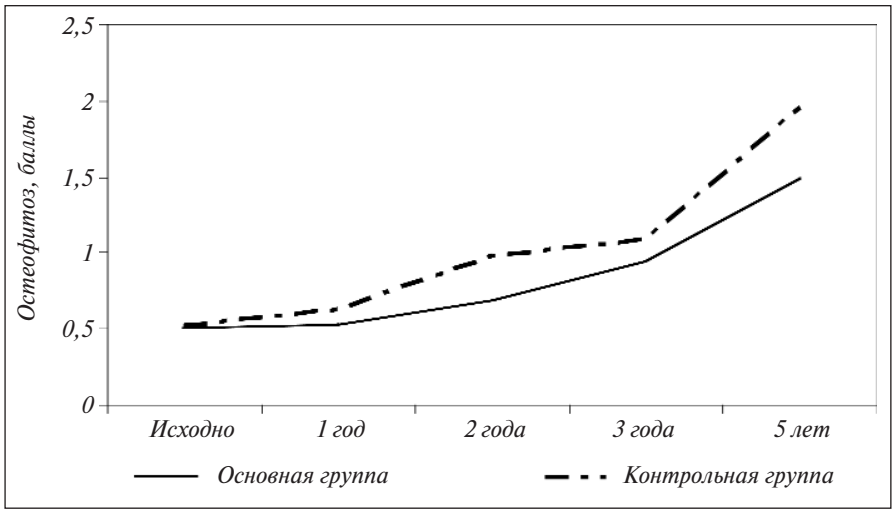


Рис. 7. *Динамика остеофитоза в группе больных, леченных алфлутопом, и в контроле. p<0,05 (через 5 лет наблюдения)*

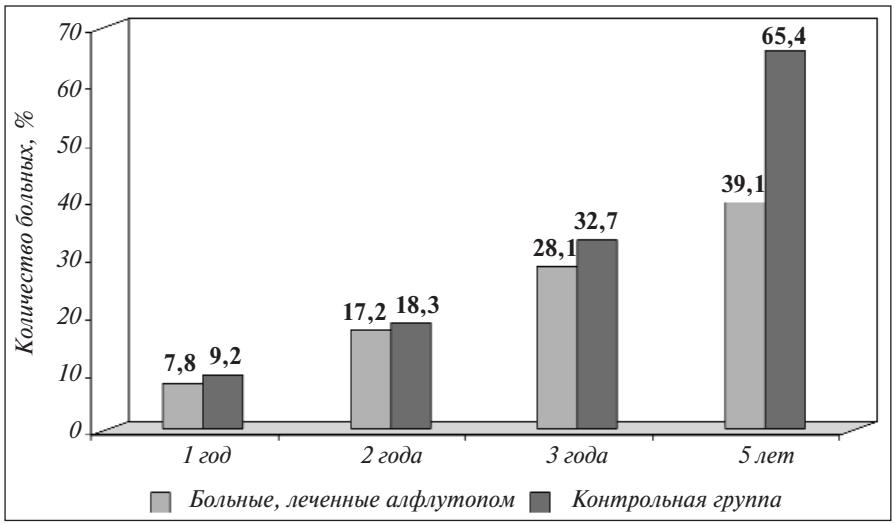


Рис. 8. *Количество больных с рентгенологическим прогрессированием ГА в группе леченных алфлутопом и в контроле. p<0,05 (через 5 лет наблюдения)*

ентов через 1 год, у 15 (15,4%) через 2 года, у 25 (24,1%) через 3 года наблюдения (рис. 5).

Длительное лечение повторными курсами алфлутопа сдерживало прогрессирование рентгенологических признаков ГА. Через 1 год лечения отрицательная динамика высоты РСЩ отсутствовала. Через 2 и 3 года различия по этому показателю с исходными не достигли статистической достоверности. Лишь через 5 лет высота РСЩ статистически значимо отличалась от исходной (p<0,05; рис. 6).

Динамика остеофитоза на фоне длительной терапии алфлутопом у больных основной группы представлена на рис. 7. Выявлено минимальное прогрессирование остеофитоза через 1 и 2 года наблюдения. Статистически значимые различия с исходными показателями констатированы лишь через 5 лет наблюдения за больными основной группы (p<0,05).

Таким образом, рентгенологическое прогрессирование по Келлгрену–Лоуренсу на ⩾1 рентгенологическую стадию на фоне терапии алфлутопом констатировано у 5 (7,8%) пациентов через 1 год терапии, у 11 (17,2%) через 2 года терапии, у 18 (28,1%) через 3 года, у 25 (39,1%) через 5 лет (рис. 8).

В контрольной группе через 1 год лечения отрицательная динамика высоты РСЩ в медиальном отделе ТФО также отсутствовала. Через 2 года наблюдения не отмечено статистически достоверных различий в высоте РСЩ по сравнению с исходными значениями. Однако уже через 3 года имелась статистически достоверная отрицательная динамика высоты РСЩ (p<0,05), усугубившаяся к 5-му году наблюдения за больными контрольной группы. Отрицательная динамика остеофитоза констатирована через 1 и 2 года наблюдения. Через 3 года и 5 лет лечения выявлены статистически значимые различия этого показателя по сравнению с исходными значениями (p<0,05). В контрольной группе утяжеление рентгенологической стадии было выявлено после 1 года наблюдения у 13 (9,2%) пациентов, через 2 года у 26 (18,3%), через 3 года у 46 (32,7%) и через 5 лет у 92 (65,4%; p<0,05).

Выводы. Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

• длительное лечение как терафлексом, так и алфлутопом оказало положительное действие на симптомы ГА, продемонстрировано сдерживающее влияние терапии обоими препаратами, начатой на ранних стадиях процесса, на прогрессирование заболевания;

• отмечена более высокая активность терафлекса в отношении патогенетических механизмов прогрессирования ОА, о чем свидетельствуют достоверные различия в проценте больных с рентгенологическим прогрессированием ГА в основной и контрольной группах уже через 3 года лечения терафлексом (лишь через 5 лет при лечении алфлутопом).

Хотелось бы отметить, что применение терафлекса для лечения ОА, на наш взгляд, представляется более безопасным, так как не связано с повторными внутрисуставными введениями лекарственного средства и их возможными осложнениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базоркина Д.И., Эрдес Ш. Социальная значимость ревматических заболеваний. Науч-практич ревматол 2005;6:79–85.
2. Насонова В.А. Фармакотерапия остеоартроза. Леч врач 2004;7:22–4.
3. Чичасова Н.В. Лечение остеортроза. Влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов. РМЖ 2005;13(8):539–43.

4. Шишкин В.И., Кудрявцева Г.В., Солдатов Г.Д. Биохимические аспекты хондромодулирующей терапии остеоартроза. СПб.: ВВМ, 2006.
5. Barksby H.E. Interleukin-1 in combination with oncostatin MUp regulates multiple genes in chondrocytes: implications for cartilage destruction and repair. Arthr Rheum 2006;54(2):540–50.
6. Benito M.J. Sinovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2005;64(9):1263–7.
7. Fraser A., Fearon U. Turnover of type II collagen and aggrecan in cartilage matrix at the onset of inflammatory arthritis in humans. Arthr Rheum 2003;48(11):3085–95.
8. Беневоленская Л.И., Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Эффективность препарата Терафлекс у больных с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (открытое рандомизированное исследование). Здоровье Украины 2004;7:40–5.
9. Елисеева Л.Н., Давыдова А.Ф., Кисьян Ж.А. Эффективность Терафлекса в лечении остеоартроза крупных суставов. Науч-практич ревматол 2006;2:84.
10. Поворознюк В.В., Дзерович Н.И. Эффективность препарата Терафлекс-Адванс в лечении болевого синдрома при остеоартрозе коленных суставов. Здоровье Украины 2007;21(1):74–5.
11. Коршунов Н.И., Баранова Э.Я., Парусова Н.И. и др. Алфлутоп в лечении больных остеоартрозом. Рос Ревматол 1998;2:26–31.
12. Коршунов Н.И., Марасаев В.В., Баранова Э.Я. и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. РМЖ 2003:11(2):13–20.
13. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Опыт применения препарата алфлутоп в лечении остеоартроза. Клин ревматол 1996;4:40–3.
14. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат алфлутоп в лечении остеоартроза. Клин ревматол 2001;2:51–3.
15. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В. Алфлутоп в терапии остеоартроза. Науч-практич ревматол 2004;3:52–4.
16. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Денисов Л.Н. Многолетний опыт применения алфлутопа в клинической практике. Науч-практич ревматол 2005;5:64–6.
17. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of the arthritis of the knee. Arthr Rheum 1986;29:1039–49.
18. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiographic assessment of osteoarthritis. Ann Rheum Dis 1957;16:494–501.
19. Lequesne M., Samson M., Gerard P. et al. Pain-function indices for the follow-up of osteoarthritis of the hip and the knee. Rev Rheum Mal Osteoartic 1990;57(9pt2):32–6.
20. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H. et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. J Rheum 1998;15:1833–40.
21. Felson D.T., Gale D.R., Niu J. et al. Osteophytes and progression of knee osteoarthritis. J Rheum 2005;44:100–4.
22. Raynauld J.P., Martel-Pelettier J., Berthiaume M.J. Long term evaluation of disease progression through the quantitative magnetic resonance imaging of symptomatic knee osteoarthritis patients: correlation with clinical symptoms and radiologic changes. Arthr Res Ther 2006;8:21.

Применение цитрата уралит-У у больных подагрой и нефролитиазом

М.С. Елисеев, И.С. Денисов, В.Г. Барскова
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

В статье приведены результаты открытого исследования применения цитрата уралит-У у 30 больных подагрой и нефролитиазом. Показано, что, помимо быстрой оптимизации pH мочи, применение препарата приводит к снижению сывороточного уровня мочевой кислоты, коррелирующего с увеличением ее экскреции. Прием препарата отличается хорошей приверженностью лечению, не влияет на показатели функции почек.

Ключевые слова: *подагра, мочевая кислота, нефролитиаз, цитраты, Уралит-У.*
Контакты*: Максим Сергеевич Елисеев* ***elimax@rambler.ru***

Experience with Uralyt-U citrate used in patients with gout and nephrolithiasis
M.S. Eliseyev, I.S. Denisov, V.G. Barskova
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper gives the results of an open-label trial of the Uralyt-U citrate used in 30 patients with gout and nephrolithiasis. In addition to rapid urine pH optimization, the use of the drug is shown to cause a reduction in the serum level of uric acid, correlating with its enhanced excretion. The use of the agent features good compliance and fails to affect renal functional parameters.

Key words: *gout, uric acid, nephrolithiasis, citrates, Uralyt-U.*
Contact: *Maksim Sergeyevich Eliseyev* ***elimax@rambler.ru***

Нефролитиаз (почечнокаменная болезнь) – заболевание, характеризующееся формированием конкрементов в почках и мочевыводящих путях (уролитиаз), – самая частая урологическая патология. Распространенность его в различных группах населения, в зависимости от частоты выявления в исследуемой популяции отдельных факторов риска заболевания, может существенно отличаться, достигая в некоторых регионах 15% [1]. Уролитиаз – полиэтиологическое заболевание, развивается вследствие различных тубулопатий, пороков анатомического развития мочевых путей,

наследственных заболеваний. А среди экзо- и эндогенных патогенетических факторов, способствующих образованию камней, помимо инфекций мочевых путей, некоторых эндокринных заболеваний, заболеваний кишечника и множества других состояний, наиболее важными являются гиперурикемия (ГУ) и подагра, а также инсулинорезистентность, избыточная масса тела и ожирение, артериальная гипертензия (АГ), злоупотребление алкоголем, часто сопутствующие подагре. Необходимым условием формирования уратных камней, наряду с ГУ и гиперурикозурией, является высокая кислотность (низкий pH) мочи, выявляющаяся у большинства больных подагрой. Неудивительно, что параллельно росту заболеваемости подагрой в последние годы увеличивается число больных уратным нефролитиазом, а также число больных с камнями другой структуры [2, 3]. При этом мочекаменная болезнь (МКБ) у больных подагрой выявляется намного чаще, чем в популяции (более чем в трети случаев), и ее развитие прямо коррелирует с уровнем урикемии и урикозурии [4].

В диагностике, профилактике и лечении МКБ в последние десятилетия достигнут значительный прогресс. Это связано с оптимизацией методов предупреждения камнеобразования, в частности, широким внедрением в практику лекарственных препаратов, устраняющих важнейшие условия формирования уратных конкрементов и, прежде всего, оптимизирующих значение pH мочи (цитраты). Известно, что в моче мочевая кислота (МК) присутствует либо в нерастворимой форме, которая образуется при низком pH (<5,75), либо в форме уратного аниона [5]. Изменение же pH на фоне специфической лекарственной терапии может приводить к растворению уратных камней у 70–80% больных [6]. Данный факт крайне значим и наличие уратного нефролитиаза у больных подагрой можно считать прямым показанием к назначению терапии цитратами. Однако в случае недостаточной коррекции ГУ у больных подагрой возможность формирования уратных конкрементов в будущем будет сохраняться. И помимо влияния на pH мочи, еще одной целью терапии таких больных является необходимость достижения нормоурикемии. При сочетании же уратного нефролитиаза с подагрой цель эта становится основной.

В связи с этим представляются важными предварительные данные о благоприятном влиянии цитрата на показатели обмена МК, в том числе на сывороточный ее уровень у больных с ГУ [7]. Это расширяет возможности лекарственной терапии подагры и позволяет использовать цитраты в качестве одного из компонентов такой терапии.

Наш клинический опыт свидетельствует о снижении сывороточного уровня МК у больных подагрой с нефролитиазом при применении цитрата уралит-У и необходимости дальнейших исследований в этом направлении [8].

Цель данного исследования – изучение влияния буферного цитрата уралит-У (калия натрия гидроцитрат) на показатели обмена МК у больных подагрой и нефролитиазом.

Материал и методы. В проспективное открытое исследование включено 30 больных подагрой (23 мужчины и 7 женщин), обследованных в ФГБУ «НИИР» РАМН с октября 2011 г. по июль 2012 г. Медиана возраста больных на момент включения в исследование составила 49,2±7,6 года (от 38 до 69 лет).

У всех больных диагноз подагры был подтвержден выявлением кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или подкожных тофусах с помощью поляризационной микроскопии. Наличие нефролитиаза определяли посредством УЗИ почек. Обязательными для включения больных в исследование были: pH мочи <6,0, возраст старше 20 лет и подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись:

1) гиперчувствительность к исследуемому препарату;

2) обострение язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки, заболевания органов кроветворения, тяжелые инфекционные заболевания, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, клинически значимые стадии сердечно-легочной недостаточности, злокачественные образования, метаболический алкалоз, хронические инфекции мочевыводящих путей;

3) постоянный прием аллопуринола, урикозурических препаратов;

4) участие в других клинических исследованиях;

5) прием мочегонных препаратов, антикоагулянтов, препаратов калия и кальция;

6) прием алкоголя (в среднем >1 условной единицы в сутки, что соответствует 50 г крепких спиртных напитков).

Подкожные тофусы определялись у трети больных (у 10), у половины пациентов (у 15) на момент включения в исследование течение артрита было хроническим, у остальных – интермиттирующим, межприступный период заболевания; 8 из 30 больных постоянно принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в средних терапевтических дозах, 2 – колхицин в дозе 0,5 и 1 мг/сут.

Осмотр и лабораторные исследования проводили до, через 1 и 4 нед после приема уралита-У, назначаемого в зависимости от исходного уровня pH мочи в дозе от 3 до 5 мерных ложек препарата (7,5–12,5 гранул) в сутки после еды (суточную дозу разбивали на 3 приема, снижение и увеличение дозы поводили за счет вечерней дозы препарата). В дальнейшем доза препарата могла быть увеличена (преимущественно) или уменьшена в зависимости от показателей кислотности мочи, которая поддерживалась в пределах 6,2–6,8 (измерение pH пациент проводил самостоятельно с помощью тест-полосок перед каждым приемом препарата и фиксировал показатели в индивидуальном дневнике).

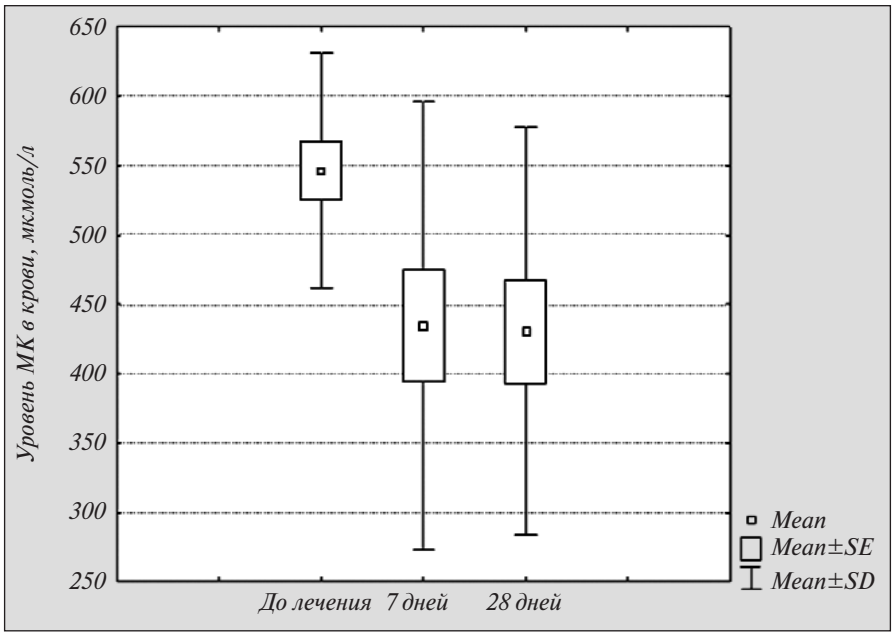
Лабораторные исследования включали в себя определение уровня МК в крови и моче с помощью фотометрического ферментативного теста с этилтолуидином. О показателях почечной функции судили по уровню эндогенного креатинина и мочевины, вычисляли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по принятым в ФГБУ «НИИР» РАМН методам.

Всем больным проводили УЗИ почек на аппарате COMBISON® 530 (Австрия).

Количественные данные представлены в виде средних значений плюс-минус стандартное отклонение (SD) в случае близкого к нормальному распределения признака, остальные данные – в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентили). Статистическую обработку данных проводили на компьютере с помощью пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, USA). Для определения различий в сравниваемых группах применяли критерии Вилкоксона. Для исследования связей между некоторыми признаками использовали корреляционный анализ Спирмена.

Результаты исследования. Через 4 нед приема уралита-У обследованы 28 (93%) из 30 больных. Из исследования исключены 2 пациента: один принимал препарат нерегулярно, другой не явился на динамическое обследование. Все пациенты оценили переносимость терапии как хорошую, она не зависела от сопутствующего приема НПВП, гипотензивных, сахароснижающих, липидоснижающих препаратов. Побочных эффектов, послуживших причиной отмены препарата, ни у одного больного не зафиксировано. Обострение артрита развилось у 1 пациента.

Исходный уровень pH мочи, исследованный перед первым приемом уралита-У, у всех больных был не выше 5,5. Анализ дневников больных, отражающих динамику значений pH мочи, показал, что стойкий целевой уровень pH мочи (6,2–6,8) в 1-й же день терапии достигнут у 20 (71%) из 28 больных, на 2-й день – еще у 5 (18%), на 3-й день – у остальных 3 (11%). В дальнейшем у всех пациентов поддерживались целевые значения pH на протяжении всего курса терапии.



Сывороточный уровень МК в крови до и в процессе лечения

Динамика сывороточного уровня МК (см. рисунок) свидетельствовала о его снижении с 546,2±84,7 до 434,4±161,3 мкмоль/л через 7 дней терапии (p=0,0078) и о сохранении достигнутого результата через 28 дней терапии – 451,2±157,8 мкмоль/л (p=0,011).

Снижение сывороточного уровня МК было зафиксировано у 21 из 28 больных через 7 дней и у 23 из 28 больных через 4 нед терапии уралитом-У. В среднем, снижение сывороточного уровня МК составило 20% через 7 дней и 17% через 4 нед терапии.

Наряду со снижением сывороточного уровня МК было выявлено увеличение показателей суточной экскреции МК по сравнению с исходными значениями: с 503,3 [298,4; 840,0] до 670,2 [554,4; 873,6] мг/сут через 7 дней терапии (различия статистически не достоверны, p=0,14) и до 832,4 [467,5; 1650,6] мг/сут (p=0,043) через 28 дней лечения.

Не зафиксировано увеличения суточной экскреции МК к концу исследования у 7 больных, из них у 5 данный показатель был исходно высоким (>700 мг/сут).

Снижение сывороточного уровня МК происходило параллельно повышению ее экскреции, что подтверждает наличие выраженной прямой корреляции между этими показателями, регистрируемой к концу курса терапии (R=-0,92, p<0,001).

Существенной динамики показателей функции печени и экскреторной функции почек, электролитного обмена до и после терапии уралитом-У не получено. Так, сывороточный уровень креатинина до лечения составил 108,8±22,4 мкмоль/л, через 7 дней терапии уралитом-У – 110,9±21,0 мкмоль/л, а после завершения лечения – 109,1±21,8 мкмоль/л.

Обсуждение. В течение многих десятилетий основой терапии нефролитиаза являлось хирургическое лечение, однако возможности терапии существенно расширились с внедрением в практику методов дистанционной литотрипсии и цитратов, ставших «золотым стандартом» лечения уратного нефролитиаза, учитывая, что в отличие от конкрементов другого происхождения уратные конкременты могут быть полностью растворены. Одним из компонентов терапии может быть и прием препаратов, снижающих уровень урикемии. Однако список подобных средств, в том числе зарегистрированных для лечения подагры (имеются в виду препараты, снижающие уровень урикемии), в нашей стране ограничивается пока одним аллопуринолом. При всех его достоинствах (низкая стоимость, простота приема, хорошая переносимость в большинстве случаев) терапия препаратом сопряжена со сравнительно высокой вероятностью развития тяжелых аллергических реакций, частыми обострениями артрита в течение первых недель приема, неспособностью некоторых больных достичь целевого уровня МК даже при использовании его максимальных доз. И, наконец, что не менее важно, большая часть больных подагрой в силу разных причин отказывается от приема аллопуринола [9].

В этом отношении показательны результаты нашей работы, подтвердившей хорошую приверженность терапии уралитом-У: не принимали препарат регулярно в соответствии с предписанием только 2 из 30 больных. Очевидно, это связано с хорошей переносимостью препарата и отсутствием каких-либо нежелательных явлений во время лечения, при этом в отличие от аллопуринола мы не обнаружили влияния препарата на риск обострения артрита.

Впечатляют и достигнутые при лечении уралитом-У результаты у больных с урикемией и урикозурией. Действие препарата сопоставимо с таковым некоторых других средств, обладающих урикозурическим эффектом и назначаемых больным подагрой при наличии показаний (при АГ возможно использование блокатора рецептора ангиотензина II лозартана; при неконтролируемой диетой гипертриглицеридемии – фенофибрата) [10]. Наши данные согласуются с результатами работы J. Saito и соавт. [7]. В этом рандомизированном проспективном исследовании участвова-

ло 70 больных с уровнем урикемии >7 мг/дл, у которых сравнивали влияние на показатели обмена МК терапии аллопуринолом и комбинации аллопуринола и цитрата в дозе 3 г/сут. Оказалось, что у больных, принимавших аллопуринол в сочетании с цитратом, параллельно увеличению урикозурии снизился и сывороточный уровень МК (уменьшение этого показателя у них было значительно более выраженным, чем у больных, которым проводилась монотерапия аллопуринолом). При этом показатели, отражающие фильтрационную способность почек, у больных с исходно сниженным клиренсом креатинина улучшались при длительной терапии в цитируемом исследовании, а у больных с исходно нормальным клиренсом креатинина оставались стабильными, как и в нашем случае.

Важно, что снижение урикемии, по нашим наблюдениям, происходило достаточно быстро – уже через 1 нед после начала терапии уралитом-У, а при дальнейшем его приеме сывороточный уровень МК оставался стабильным. Как и обмен МК, максимально быстро (в течение 1–3 дней) нормализовались значения pH. И хотя причины влияния цитратов на уровень МК окончательно не выяснены, можно предположить, что одним из основных механизмов их действия является увеличение кислотности мочи с резко кислой до слабо щелочной, что наряду с ростом растворимости МК ассоциируется со значительным увеличением ее экскреции [7, 11].

Итак, можно предположить, что полученные нами данные о клинически значимом влиянии цитрата уралит-У на увеличение суточной экскреции МК и снижение ее сывороточного уровня у больных подагрой и нефролитиазом указывают на возможность применения препарата (курс лечения – 1 мес, 2 раза в год) у данной категории больных для улучшения показателей обмена МК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Soucie J.M., Coates R.J., McClellan W. et al. Relation between geographic variability in kidney stones prevalence and risk factors for stones. Am J Epid 1996;143:487–95.
2. Pearle M.S, Calhoun E., Curhan G.C. Urolithiasis. In: Litwin M.S., Saigal C.S. (eds). Urologic Diseases in America. Washington, DC: NIDDK, 2007;283–319.
3. Wallace K.L., Riedel A.A., Joseph-Ridge N. et al. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in amanaged care population. J Rheum 2004;31:1582–7.
4. Favus M.J. Chapter 14. Nephrolithiasis. In Diseases of bone and calcium metabolism. 2010 http://www.endotext.org/parathyroid/parathyroidcontributors.htm.
5. Ngo T.C., Assimos D.G. Uric acid nephrolithiasis: recent progress and future directions. Rev Urol 2007;9(1):17–27.
6. Coe J.H.F.L. Evidence for durable kidney stone prevention over several dacades. BJU Int 2009;5;103(9):1238–46.
7. Saito J., Matsuzawa Y., Ito H. et al. The alkalizer citrate reduces serum uric Acid levels and improves renal function in hyperuricemic patients treated with the xanthine oxidase inhibitor allopurinol. Endocr Res 2010;35(4):145–54.
8. Елисеев М.С., Денисов И.С., Барскова В.Г. Клинический опыт применения препарата Уралит-У у больных подагрой и нефролитиазом. Совр ревматол 2012;1:44–8.
9. Riedel A.A., Nelson M., Joseph-Ridge N. et al. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims. J Rheum 2004;31:1575–81.
10. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) EULAR Standing Committee For International Part II: Management. Report of a task force of the EULAR evidence based recommendations for gout. Ann Rheum Dis 2006;65:1312–24.
11. Khanniazi M.K., Khanam A., Naqvi S.A. et al. Study of potassium citrate treatment of crystalluric nephrolithiasis. Biomed Pharmacother 1993;47(1):25–8.

Первичная медико-санитарная помощь больным подагрой

М.В. Склянова, А.Н. Калягин

Иркутский государственный медицинский университет

Подагра – системное тофусное заболевание, которое становится все более распространенным. Неправильное лечение подагры может привести к инвалидизации. Возможными причинами недостаточного контроля за течением подагры могут быть незнание врачами первичного звена диагностических критериев и клинических рекомендаций по ведению таких пациентов, а также диагностические ошибки.

***Цель** исследования – оценить уровень знаний о подагре у врачей первичного звена здравоохранения.*

***Материал и методы.** Проведено анкетирование 50 участковых терапевтов Иркутска. Специально разработанная анонимная анкета включала в себя вопросы о поле, возрасте, опыте работы и принципах диагностики и лечения подагры.*

***Результаты исследования.** Только 42% терапевтов знают, что «золотым стандартом» диагностики подагры является выявление кристаллов моноурата натрия (МУН) методом поляризационной микроскопии. Классификационными критериями Wallace, разработанными для ранней диагностики подагры, пользуются лишь 6% терапевтов. 56% врачей считают возможным назначение аллопуринола в острый период болезни, 26% полагают, что прием аллопуринола можно прекратить после достижения нормоурикемии, 10% врачей не назначают больным подагрой аллопуринол. Эти распространенные ошибки ведут к утяжелению артрита и негативному отношению больных к лечению аллопуринолом в дальнейшем.*

***Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о необходимости повышения уровня знаний о подагре у врачей первичного звена.*

***Ключевые слова:** подагра, ведение больных, врачи первичного звена.*

Контакты:** Мария Владимировна Склянова **karnmaria@yandex.ru

Primary health care to patients with gout

M.V. Sklyanova, A.N. Kalyagin
Irkutsk State Medical University

Gout is a systemic tophaceous disease that is becoming more and more prevalent. If untreated or poorly managed, gout can result in disability. The possible reason for inadequate gout control may be that the primary care physicians are unaware of diagnostic criteria and clinical guidelines for the management of these patients and diagnostic errors.

***Objective**: to estimate the level of gout knowledge in primary care physicians.*

***Subjects and methods.** Fifty Irkutsk local therapists were questioned. A specially developed anonymous questionnaire included items on sex, age, work experience, and the principles of gout diagnosis and treatment.*

***Results**. Only 42% of the therapists know that the gold standard for diagnosis of gout is identification of monosodium urate crystals by polarizing microscopy. Only 6% of the therapists use the Wallace classification criteria for the early diagnosis of gout. 56 % of the physicians consider it possible to prescribe allopurinol in the acute period of the disease 26% think that allopurinol intake can be stopped after normouricemia is achieved; 10% of the physicians do not prescribe allopurinol for gout patients. These widespread errors lead to worsening arthritis and a negative attitude of patients towards allopurinol treatment in future.*

***Conclusion**. The findings suggest that the level of gout knowledge should be increased in primary care physicians.*

***Key words:** gout, management, primary care physicians.*
Contact:** Maria Vladimirovna Sklyanova **karnmaria@yandex.ru

Подагра – системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в местах отложения моноурата натрия (МУН) у пациентов с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. В последние десятилетия в мире отмечается быстрый рост заболеваемости подагрой. Вероятно, это связано с повышением уровня жизни, изменением характера питания, алкоголизацией населения, а также широким распространением в популяции метаболических заболеваний – ожирения, артериальной гипертензии (АГ), нарушений углеводного обмена, которые часто сопутствуют подагре [2]. Традиционно считается, что подагра встречается у 1–3% населения развитых стран, преимущественно у мужчин старше 45 лет, однако в современной литературе имеются сведения о снижении возраста дебюта подагры и учащении случаев ее развития у женщин [3].

Дебют подагры характеризуется яркой клинической картиной, в 70–90% случаев поражается I плюснефаланговый сустав стопы (ПФС) [4]. В начале болезни наблюдаются длительные межприступные промежутки. У 60–80% больных повторный приступ развивается уже в течение первого года. В дальнейшем заболевание неуклонно прогрессирует, преобладает полиартикулярный характер поражения, развивается хроническая тофусная подагра.

Как и многие другие ревматические заболевания, подагра часто становится причиной инвалидности у людей трудоспособного возраста [5]. Важным свидетельством социального значения подагры является ее отрицательное влияние на продолжительность жизни. Наряду с воспалительными ревматическими заболеваниями подагру обоснованно рассматривают как фактор риска возникновения ранних атеросклеротических изменений стенки артерий, следствием чего являются смертельные кардиоваскулярные катастрофы [6]. Основная причина смерти больных подагрой – заболевания сердечно-сосудистой системы, обусловленные атеросклеротическим повреждением сосудов [7]. Подагра считается независимым фактором риска развития заболеваний почек [8]. До изобретения гемодиализа от хронической почечной недостаточности умирало 25% больных подагрой [9].

Таким образом, высокая, постоянно увеличивающаяся заболеваемость, ранняя инвалидизация, ухудшение качества жизни и высокий риск смерти требует совершенствования методов выявления, ранней диагностики и оптимизации тактики ведения больных подагрой.

Несмотря на хорошо изученные механизмы развития и особенности клинической картины заболевания, подагру диагностируют поздно. Большинство отечественных и зарубежных исследователей [10] указывают, что сроки установления правильного диагноза после начала заболевания составляют 6–8 лет. Еще Ph. Hench [9] отмечал, что только в 2 из 4–5 случаев подагру правильно диагностируют на ранних стадиях. К сожалению, в настоящее время ситуация изменилась мало. Считается, что при первом приступе артрита диагноз подагры устанавливают лишь у 10–15% больных, а через 5–7 лет – у 30–40%, но уже с хронической формой заболевания [9, 11]. По данным исследования, проведенного специалистами НИИР РАМН, в течение первого года болезни подагру диагностировали у 25% больных, у остальных 75% диагноз был поставлен в среднем на 7-й год болезни [10].

Наиболее вероятной причиной поздней диагностики подагры является большое количество врачебных ошибок, частота которых, по данным разных авторов, составляет от 30 до 68% [11, 12]. Неправильный диагноз имел место у каждого 5-го больного подагрой [10]. По данным НИИР РАМН, одна из основных причин поздней диагностики – незнание общепринятых рекомендаций, диагностических и классификационных критериев подагры. Нередко больных длительное время не направляют к ревматологу, что также приводит к учащению хронических форм заболевания. Среди ошибок ведения таких больных чаще всего встречаются назначение анальгетиков и мазей во время острого приступа подагры, применение пролонгированных форм глюкокортикоидов, что ведет к быстрой хронизации процесса, назначение аллопуринола во время приступа или, наоборот, отсутствие такой терапии при наличии прямых показаний [13]. Современный уровень знаний о подагре и возможности медицины позволяют утверждать, что объективных причин для поздней диагностики подагры нет [10].

Многие больные артритами обращаются, прежде всего, к участковому терапевту. В то же время во всем мире семейные врачи с достоверно меньшей вероятностью ставят правильный и своевременный диагноз ревматических заболеваний и менее эффективно с медицинской и экономической позиций «управляют» этими состояниями [14]. От того, как осведомлены врачи общей практики о ранних симптомах артритов, насколько правильно они могут провести дифференциальную диагностику и своевременно направить больного к узкому специалисту, в частности ревматологу, зависят исход заболевания и трудоспособность больного [15].

Целью настоящего исследования стала оценка знаний врачей амбулаторно-поликлинического звена о подагре.

Материал и методы. Проведено анкетирование 50 участковых терапевтов Иркутска (49 женщин и 1 мужчина в возрасте от 25 до 70 лет, средний возраст – 46±13 лет) для оценки уровня их знаний о подагре. Средний врачебный стаж достигал 20 лет (от 1 до 42 лет). У 44% опрошенных не было квалификационной категории, 14% присвоена 2-я категория, 24% – 1-я, 18% – высшая. Смежную специальность имели 9 врачей (7 – врач общей практики, 1 – гериатр, 1 – врач скорой медицинской помощи). Средняя нагрузка на врача составила 4,8 (от 4 до 8) пациента в час.

Специально разработанная анонимная анкета включала вопросы о поле, возрасте, стаже работы, средней нагрузке, а также о принципах ранней диагностики, тактике лечения больных подагрой и проблемах ведения их на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Результаты исследования представлены в виде абсолютных и относительных величин.

Результаты исследования и их обсуждение. Подавляющее большинство (94%) терапевтов указали, что к ним обращаются ⩽1 больных подагрой в неделю, 80% врачей отметили, что чаще наблюдают пациентов с клиникой острого подагрического артрита.

Типичная клиническая картина острого артрита I ПФС в большинстве случаев позволяет поставить диагноз подагры. Тем не менее при атипичном течении болезни или по мере ее прогрессирования большое значение приобретают критерии диагноза, позволяющие заподозрить и подтвердить наличие подагры. В настоящее время используются классификационные критерии Wallace (2000), одобренные ВОЗ. Они разработаны именно для ранней диагностики подагры. Однако их используют лишь 6% участковых терапевтов.

Стойкая ГУ – облигатный фактор риска развития подагры. Ранее ГУ считали уровень мочевой кислоты (МК) >420 мкмоль/л, это точка супернасыщения сыворотки уратами, при которой начинают образовываться кристаллы МК. В рекомендациях по диагностике подагры EULAR (2006) приведена новая позиция, в соответствии с которой предлагается считать ГУ уровень МК >360 мкмоль/л (6 мг/дл). Эта позиция основана на результатах ряда исследований, показавших 4-кратное увеличение риска развития подагры у мужчин и 17-кратное у женщин при уровне МК >360 мкмоль/л [13]. При заполнении анкеты верный уровень МК указали 24% терапевтов.

На вопрос о том, что является «золотым стандартом» диагностики подагры, 42% врачей ответили: выявление кристаллов МУН методом поляризационной микроскопии. В соответствии с рекомендациями EULAR (2006) определенный диагноз подагры ставится при обнаружении кристаллов МУН в синовиальной жидкости [13]. 52% терапевтов считают «золотым стандартом» выявление ГУ. Хотя ГУ – облигатный фактор риска развития подагры, сывороточный уровень МК не является показателем, исключающим или подтверждающим подагру [16]. На недоступность поляризационного микроскопа указали 100% опрошенных.

Бессимптомная ГУ выявляется примерно у 2–5% мужчин в США, а также у 17% населения Франции, у 7% – Испании и у 19,3% – России [17]. По современным представлениям, бессимптомная ГУ не нуждается в медикаментозном лечении, требуются лишь диета и коррекция сопутствующих заболеваний. 56% терапевтов не считают нужной медикаментозную коррекцию ГУ у лиц без подагры, 44% указывают на целесообразность применения аллопуринола в данной ситуации.

Большинство терапевтов (90%) регулярно исследуют уровень МК у пациентов, 84% оценивают эффективность антигиперурикемической терапии, но отмечают низкий показатель (не более 40%) явки больных на повторный прием. Тем не менее 80% терапевтов признали приверженность лечению у больных подагрой удовлетворительной.

Колхицин десятилетиями успешно применялся для купирования острого подагрического артрита. Но высокая частота тяжелых побочных эффектов, а также появление новых классов эффективных и безопасных противовоспалительных препаратов побудили большинство врачей отказаться от его назначения. Для купирования острого подагрического артрита 92% терапевтов предпочитают применять нестероидные противовоспалительные препараты. Вместе с тем 56% врачей считают возможным назначение аллопуринола в острый период болезни, что является распространенной ошибкой и ведет к утяжелению артрита и негативному отношению пациентов к лечению аллопуринолом в дальнейшем. Оказалось, что 10% участковых терапевтов никогда не назначают больным подагрой аллопуринол, 26% считают, что прием аллопуринола можно прекратить после достижения нормоурикемии. В соответствии с современными рекомендациями больным подагрой показано постоянное длительное лечение аллопуринолом. Известно, что при прекращении антигиперурикемической терапии сывороточный уровень МК быстро достигает прежних величин, что способствует прогрессированию и хронизации болезни. Верный режим назначения аллопуринола указали 72% терапевтов.

В связи с широкой распространенностью АГ в последние годы отмечается быстрый рост случаев лекарственно индуцированной подагры. Часто назначаемые при сердечно-сосудистых заболеваниях диуретики и низкие дозы ацетилсалициловой кислоты могут способствовать развитию ГУ. По современным представлениям, больным подагрой мочегонные препараты следует назначать только по жизненным показаниям. О недопустимости использования диуретиков при подагре осведомлены 86% терапевтов.

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития России №315н от 04.05.2010 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с ревматическими болезнями» ведение пациентов с подагрой осуществляет участ-

ковый терапевт, который должен проконсультировать больного у ревматолога и получить его рекомендации. С этим положением согласно подавляющее большинство терапевтов (88%). Зарубежные и отечественные исследователи сходятся во мнении, что подагра – хорошо управляемое заболевание и поддается эффективному контролю при соблюдении современных рекомендаций по ведению больных.

Заключение. Результаты нашего исследования подтверждают данные литературы о низкой осведомленности о подагре врачей первичного звена. Это свидетельствует о необходимости повышения уровня знаний участковых терапевтов о классификационных критериях и современных клинических рекомендациях по ведению больных подагрой на амбулаторно-поликлиническом этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Науч-практич ревматол 2004;1:5–7.
2. Choi H.K., Ford E.S., Li C. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthr Rheum 2007;57:109.
3. Harrold L.R., Yood R.A., Mikuls T.R. et al. Sex differences in gout epidemiology: evaluation and treatment. Ann Rheum Dis 2006;65:1368–72.
4. Барскова В.Г. Диагностика подагрического артрита. РМЖ 2011;10:614–7.
5. Сидорова А.С. Клиническая характеристика, факторы риска подагры у мужчин г. Иркутска: Дисс. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2009;6.
6. Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф., Насонова В.А. Ревматические заболевания у населения Российской Федерации в начале 21 века. Тер арх 2007;12:5–12.
7. Ильина А.Е., Варфоломеева Е.И., Волков А.В. и др. Соотношение толщины комплекса интима–медиа, факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и уровня СРБ у пациентов с подагрой. Тер арх 2009;10:46–8.
8. Kuo C.F., Yu K.H., See L.C. et al. Elevated risk of mortality among gout patients: a comparison with the national population in Taiwan. J Bone Spine 2011;78(6):577–80.
9. Мухин Н.А. Подагра: лики болезни. Совр ревматол 2007;1:5–9.
10. Барскова В.Г., Насонова В.А., Якунина И.А. и др. Ретроспективный анализ причин поздней диагностики подагры. Клин геронтол 2004;6:13–7.
11. Жарская Ф.С., Полковникова О.П., Кохан В.Г. и др. Особенности течения подагрического артрита по данным городского ревматологического кабинета Хабаровска и эффективность школы «Подагра». Совр ревматол 2010;2:54–7.
12. Владимиров С.А., Елисеев М.С., Раденска-Лоповок С.Г. и др. Дифференциальная диагностика ревматоидного артрита и подагры. Совр ревматол 2008;4:39–41.
13. Барскова В.Г. Рациональные подходы к лечению подагры. Совр ревматол 2008; 1:16–8.
14. Солодухина Л.П. Научные основы совершенствования ревматологической помощи населению на догоспитальном этапе. Дисс. ... канд. мед. наук. Курск, 2006;32–3.
15. Казанцева Н.Ю. Неуточненные артриты в практике участкового врача. Сиб мед журн (Иркутск). 2008;4:9–11.
16. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;373–9.
17. Атаханова Л.Э., Цурко В.В., Булеева И.М. и др. Подагра: от этиологии и патогенеза к диагностике и современной фармакотерапии. Совр ревматол 2007;1:13–8.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Проблема боли в спине у больных остеопорозом

Н.В. Торопцова, С.Г. Аникин
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Остеопороз (ОП) – хроническое прогрессирующее заболевание, наиболее значимое клиническое проявление которого – перелом при минимальной нагрузке или даже без видимой причины (спонтанный перелом). В то же время одним из неспецифических симптомов ОП остается боль в спине. Она может быть хронической (наиболее частый вариант боли в спине) и реже – острой. Тела позвонков способны постепенно накапливать микропереломы в виде так называемых ползучих деформаций. Это связано с центральным (аксиальным) расположением позвоночного столба, особенностями костной структуры тел позвонков, постоянной и разнообразной по характеру функциональной нагрузкой на позвоночник. При этом тела позвонков подвергаются характерным деформациям, объем которых при снижении минеральной плотности кости (МПК) увеличивается. Поэтому позвоночный столб при ОП является одним из самых частых объектов патологических изменений. Хроническая боль обусловлена несколькими причинами. Так, одной их них является постепенное снижение высоты тел позвонков («вертебральный коллапс»), при этом боль возникает из-за компенсаторного увеличения поясничного лордоза. В то же время множественные деформации позвонков вызывают механическое сдавление связочно-мышечного аппарата. Кроме того, если деформации локализуются в области грудного отдела позвоночника, это ведет к развитию выраженного грудного кифоза, следствием которого является увеличение давления на ребра и межвертебральные суставные поверхности, что приводит к вторичным дегенеративным изменениям в позвоночном столбе.

Острая боль в спине при ОП часто связана с вновь возникшим переломом тела позвонка, при этом она может локализоваться в спине или иррадиировать в грудную клетку, брюшную полость, бедро и вследствие этого резко ограничивать функциональную активность, а также самообслуживание, что отягощает жизнь не только больного, но и его семьи и общества в целом.

Для ОП позвоночника характерны следующие виды деформаций тел позвонков (рис. 1):

- передняя клиновидная деформация – наибольшее уменьшение передней высоты, в меньшей степени средней высоты и неизмененная задняя высота тела позвонка;
- задняя клиновидная деформация – наибольшее снижение задней высоты, в меньшей степени средней высоты и небольшое или отсутствие снижения передней высоты тела позвонка;
- односторонняя вогнутая деформация (пролапс верхней или нижней опорной площадки внутрь тела позвонка) – уменьшение средней высоты и небольшое снижение или отсутствие снижения передней и задней высоты тела позвонка;
- двояковогнутая деформация, или деформация тела позвонка по типу «рыбьего», – значительное уменьшение средней высоты и небольшое снижение или отсутствие снижения передней и задней высоты тела позвонка;
- компрессионная деформация – равномерное или неравномерное снижение всех высот тела позвонка.

Для оценки деформаций позвонков во всем мире применяется метод H. Genant [1] с расчетом индексов: *передний/задний индекс* (отношение передней высоты тела позвонка к задней высоте); *средний/задний индекс* (отношение средней высоты тела позвонка к задней высоте); *задне/задний индекс* (отношение задней высоты тела позвонка к задним высотам одного–двух вышележащих и одного–двух нижележащих тел позвонков). При этом индекс тела позвонка 0,8 (80%) говорит о нормальной конфигурации тела позвонка; индекс от 0,76 до 0,79 – о слабых деформационных изменениях; от 0,61 до 0,75 – об умеренных деформациях и <0,61 – о выраженных остеопоротических деформациях тел позвонков при исключении других невоспалительных и воспалительных заболеваний позвоночника.

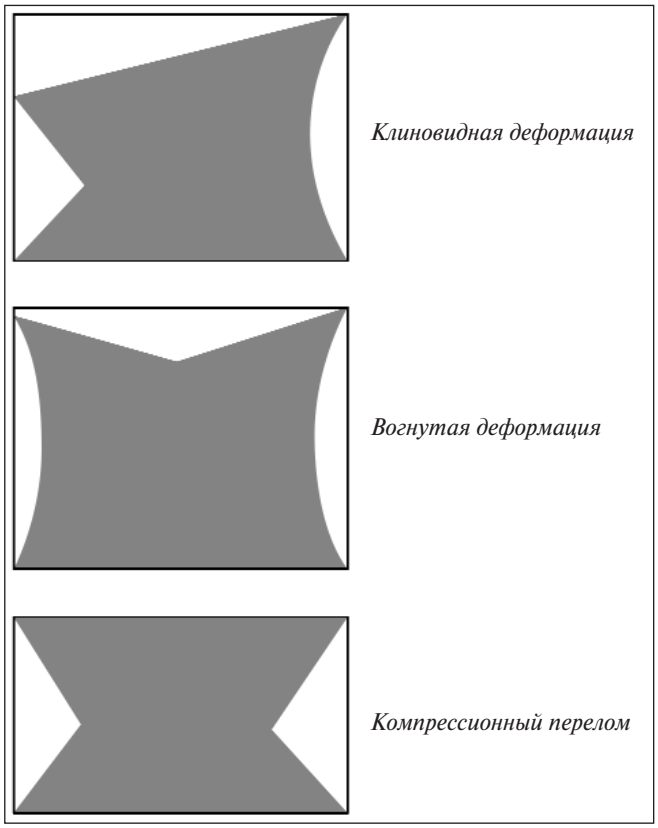


Рис. 1. *Типы деформаций позвонков при ОП*

Главной задачей при лечении ОП является снижение частоты основных его осложнений – переломов, что достигается нормализацией процессов костного ремоделирования, увеличением МПК и улучшением качества кости. Клинически это проявляется в уменьшении болевого синдрома, расширении двигательной активности, улучшении качества жизни пациента. Патогенетическая терапия ОП включает препараты, как замедляющие костную резорбцию (бисфосфонаты – БФ, кальцитонин), так и преимущественно усиливающие костеобразование (паратиреоидный гормон), и средства, оказывающие многоплановое действие на костную ткань (стронция ранелат, витамин D и его активные метаболиты). В клинических исследованиях было показано, что все эти препараты в той или иной степени уменьшают выраженность боли в спине при ОП, однако этот патогенетический эффект у большинства препаратов проявляется при длительном лечении. При острой боли в спине, обусловленной остеопоротическим переломом позвонка, препаратом выбора является кальцитонин, однако в реальной клинической практике часто требуется дополнительное назначение обезболивающей терапии. Кроме того, из-за высокой стоимости кальцитонина очень часто пациенты с остеопоротическим переломом вообще не получают такого лечения, либо получают его нерегулярно. Поэтому часто врачи прибегают к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Приводим клиническое наблюдение.

***Больная К.**, 65 лет, обратилась с жалобами на выраженную локальную боль в нижнем отделе спины, усиливающуюся при движении, которая возникла после попытки поднять с постели лежачего родственника. Пациентка обратилась к врачу по месту жительства, выполнена рентгенография поясничного отдела позвоночника в прямой проекции, диагностирован остеоартроз (ОА) позвоночника и заподозрена межпозвонковая грыжа, рекомендованы магнитно-резонансная томография (МРТ) и консультация невролога.*

Из анамнеза известно, что в 1999 г., в возрасте 52 лет, пациентке был поставлен диагноз постменопаузального ОП, тогда же у нее произошел перелом левой плечевой кости при падении с высоты собственного роста. Она периодически принимала препараты кальция и витамина D, в течение первого года после постановки диагноза получала заместительную гормональную терапию, которая была прекращена в связи с возникновением кисты печени. В последующие годы нерегулярно принимала пероральные БФ. При контрольной денситометрии в апреле 2012 г. ОП позвоночника сохранялся (рис. 2).

На 2-е сутки после возникновения болевого синдрома обратилась в Центр профилактики остеопороза ФГБУ «НИИР» РАМН, в котором консультировалась в течение последних 8 лет. При обследовании выявлены значительное ограничение движений в поясничном отделе позвоночника, напряжение и болезненность при пальпации паравертебральных мышц, боль при пальпации и поколачивании молоточком остистых отростков позвонков в нижнепоясничном отделе позвоночника. В то же время не отмечено нарушений чувствительности и двигательных расстройств, выпадения рефлексов, функция кишечника и мочевого пузыря не изменены. Выявлено снижение роста на 1,8 см по сравнению с зафиксированным 2 нед назад при контрольной денситометрии. При МРТ поясничного отдела позвоночника обнаружен компрессионный перелом с отрывом верхнепереднего угла тела L_{IV} с развитием реактивного по-

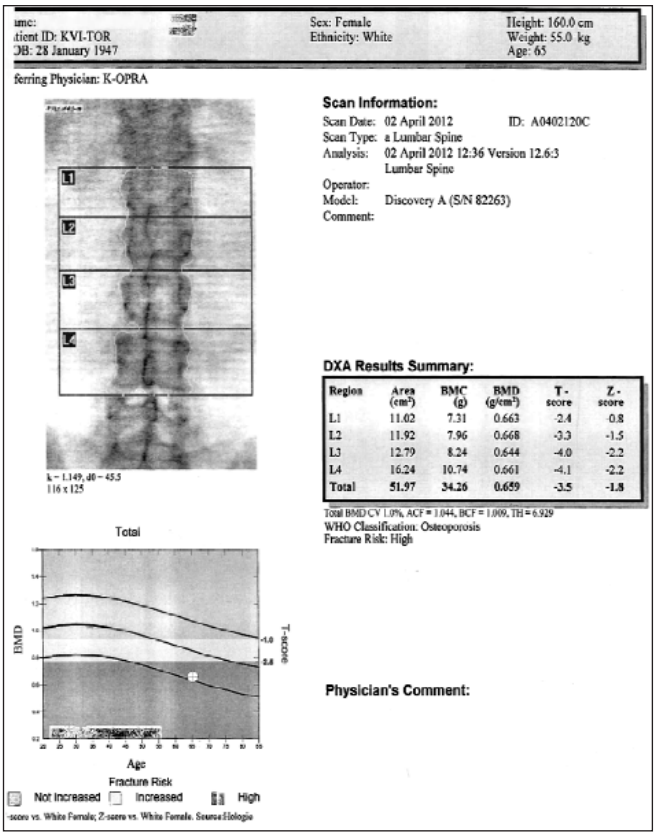


Рис. 2. *Результаты денситометрии позвоночника у больной К.*

сттравматического отека костного мозга тела L_{IV} в сочетании с отеком мягких тканей (рис. 3). Остальные тела позвонков не изменены, межпозвонковые диски не сужены. Костный мозг, находящийся в телах позвонков, имел обычную интенсив-

Рис. 3. *МТР пациентки К. Компрессионный перелом с отрывом верхнепереднего угла тела L_{IV}*

ность МР-сигнала, соответствующую возрастной норме, а позвоночный канал – нормальный переднезадний размер. При лабораторном обследовании – показатели клинического и биохимического анализов крови, анализа мочи в пределах нормы.

В связи с наличием выраженного болевого синдрома пациентке назначен кальцитонин лосося (патогенетический препарат для лечения постменопаузального ОП с анальгетическим действием) 200 МЕ 1 раз в день. При остеопоротическом переломе позвонка необходима максимально быстрая активизация больных, так как иммобилизация сама по себе может негативно отразиться на состоянии МПК и привести к дальнейшему ее снижению и увеличению риска повторных переломов. Однако у нашей пациентки боль оставалась нестерпимой (84 мм по визуальной аналоговой шкале – ВАШ), что ограничивало физическую активность. Кроме того, наличие посттравматического реактивного отека мягких тканей послужило основанием для присоединения к патогенетической терапии НПВП с выраженным обезболивающим и противовоспалительным действием – ацеклофенака (Аэртал®, Гедеон Рихтер) 100 мг 2 раза в сутки. Также даны рекомендации использовать полужесткий корсет, избегать сгибательных движений в позвоночнике. Через 5 дней болевой синдром уменьшился до 52 мм, к 10-му дню – до 44 мм, а к 15-му дню – до 30 мм по ВАШ, что послужило основанием для отмены НПВП и начала занятий лечебной физкультурой. Пациентка продолжила лечение кальцитонином лосося в течение 2 мес, а затем была переведена на прием алендроната.

Обсуждение

При возникновении острой боли в спине без видимого травматического воздействия у женщин в постменопаузе необходимо помнить, что одной из причин этого может явиться остеопоротический перелом позвонка, причем выраженность боли может быть от незначительной до весьма сильной [2, 3]. Для подтверждения диагноза достаточно рентгенографии позвоночника в боковой проекции, однако нашей больной выполнен рентгеновский снимок в прямой проекции, на котором не выявлялись деформационные изменения позвонка, и только при последующем проведении МРТ установлено наличие компрессионного перелома.

При обнаружении переломов позвонков всегда следует проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, которые также могут приводить к их развитию, при этом ОП является диагнозом исключения. С этой целью проводятся тщательный сбор анамнеза и целый ряд лабораторных тестов: общий клинический и биохимический анализы крови, при которых особое внимание обращают в первом случае на показатели гемоглобина, лейкоцитарной формулы и СОЭ, а во втором – на уровень кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, креатинина. При ОП эти показатели будут в пределах нормы, а отклонение от нее следует рассматривать как показание к дальнейшему диагностическому поиску.

При появлении клинических признаков компрессионного перелома в начальный период основное внимание должно уделяться адекватному купированию боли. В острый период терапия может проводиться неопиоидными анальгетиками или НПВП, а при стихании интенсивности боли в спине назначают лечебную физкультуру с упором на изометрические упражнения [4, 5].

В целом остеопоротический перелом, сопровождающийся выраженной болью, требует применения эффективного и безопасного препарата с учетом общего состояния здоровья и наличия сопутствующих заболеваний. Необходимо также учитывать возможные побочные реакции, особенно у лиц старших возрастных групп, для которых наиболее характерны такие переломы. У нашей пациентки был использован ацеклофенак – производное фенилацетиловой кислоты, по структуре близкий к диклофенаку. При пероральном применении препарат быстро и полностью всасывается, и спустя 1,5–3 ч достигается его максимальная концентрация в крови [6]. Фармакокинетика ацеклофенака в зависимости от возраста больных не различалась как при однократном, так и при продолжительном его назначении [7]. Ацеклофенак подавляет активность обеих форм циклооксигеназы (ЦОГ), но в большей степени ЦОГ 2, что в некоторой мере приближает его по механизму действия к ЦОГ 2-селективным НПВП [8]. Так, по данным S. Saraf [9], соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ 2/ЦОГ 1 у этого препарата составляет 0,26, что меньше, чем у эталонного селективного ингибитора ЦОГ 2 целекоксиба (0,7) [9]. Исследование B. Hinz и соавт. [10] показало, что после приема 100 мг ацеклофенака активность ЦОГ 2 в нейтрофилах человека блокируется более чем на 97%, в то время как активность «физиологической» ЦОГ 1 – лишь на 46%. При приеме 75 мг диклофенака это соотношение было существенно хуже и составляло 97 и 82% соответственно. Помимо основного фармакологического эффекта (блокады ЦОГ 2), для ацеклофенака характерно подавление синтеза важнейших провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ 1 и ФНО [9].

Эффективность ацеклофенака продемонстрирована у пациентов при ряде ревматических заболеваний, сопровождающихся болью и воспалительными реакциями. Так, сравнение ацеклофенака с простым анальгетиком парацетамолом показало его большую эффективность при лучшей переносимости у больных ОА [11]. Обезболивающая активность 100 мг ацеклофенака по продолжительности действия превышает таковую после приема 650 мг парацетамола. Кроме того, имеются данные об использовании его для купирования острых болевых синдромов при стоматологических и гинекологических заболеваниях [12, 13]. Исследования показали, что ацеклофенак обладает достаточно выраженным обезболивающим эффектом, сопоставимым с таковым основных НПВП – диклофенака, кетопрофена, напроксена, пироксикама, индометацина. Так, M. Schattenkirchner и K.A. Milachowski [14] провели рандомизированное двойное слепое исследование по сравнению эффективности и переносимости ацеклофенака 100 мг 2 раза в сутки и диклофенака 150 мг/сут в течение 10 дней у 227 пациентов с острой болью в нижнем отделе спины. Через 10 дней лечения среднее снижение выраженности боли было примерно одинаковым: - 61,6 и -57,3 мм по ВАШ соответственно. Однако полное купирование боли отмечалось у 6 больных, принимавших ацеклофенак, и лишь у 1, получавшего диклофенак. Авторы отметили аналогичный анальгетический эффект обоих препаратов, но в то же время тенденцию к лучшей переносимости ацеклофенака.

Наиболее крупным исследованием эффективности ацеклофенака в реальной клинической практике стала Европейская программа оценки удовлетворенности врачей и пациентов результатами анальгетической терапии. Исследуемую группу составили 23 407 больных, испытывавших боль, связанную с ревматической патологией, травмами или перенесенными операциями, более половины из которых были не удовлетворены предшествующей терапией

НПВП, что явилось причиной для перехода на ацеклофенак. Результаты исследования были оценены его организаторами как превосходные. В конце наблюдения 85% больных оценили эффективность ацеклофенака как «очень хорошую», 32% отметили полное купирование боли, а число пациентов, на момент включения в исследование оценивавших боль как «тяжелую», сократилось с 41 до 2% [15].

Среди пациентов старших возрастных групп отмечается высокая частота сопутствующих заболеваний, поэтому необходимо учитывать возможность возникновения у них нежелательных явлений при назначении НПВП, а препаратом выбора будет тот, который при высокой эффективности отличается лучшей переносимостью. Известно, что применение НПВП у ряда пациентов ограничивается из-за риска развития побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При этом возраст старше 60 лет при назначении НПВП является фактором риска развития НПВП-гастропатий.

В проспективном исследовании SAMM, включавшем 10 142 больных, которые в течение 12 мес принимали ацеклофенак (n=7890) в дозе 100 мг 2 раза в сутки или диклофенак (n=2252) 75 мг 2 раза в сутки, в целом была отмечена хорошая переносимость препаратов. Наиболее частые побочные реакции, как и следовало ожидать, регистрировались со стороны ЖКТ: диспепсические явления, тошнота, боль в животе. В то же время частота побочных реакций в группе ацеклофенака была значимо ниже (10,6%), чем в группе диклофенака (15,2%; p<0,001). Отмена терапии из-за нежелательных эффектов также достоверно реже наблюдалась на фоне приема ацеклофенака (p<0,001) [16].

Важнейшим доказательством относительно низкого риска опасных ЖКТ-осложнений при использовании ацеклофенака стали популяционные исследования [17, 18]. В обеих работах ацеклофенак демонстрировал наименьший риск развития желудочно-кишечного кровотечения по сравнению с таковым при использовании всех неселективных НПВП, а также мелоксикама и нимесулида. Так, A. Lanas и соавт. [18], изучившие данные о кровотечениях у 2777 больных (5532 пациента составили контрольную группу), поступивших в клиники Испании в 2002–2004 гг., выявили, что относительный риск (ОР) данного осложнения при использовании ацеклофенака составил 2,6 (1,5–4,6). ОР при использовании диклофенака был 3,1 (2,3–4,2), ибупрофена – 4,1 (3,1–5,3), напроксена – 7,3 (4,7–11,4), кетопрофена – 8,6 (2,5–29,2), индометацина – 9,0 (3,9–20,7), пироксикама – 12,6 (7,8–20,3) [18].

В отдельных работах показан существенно меньший ульцерогенный потенциал ацеклофенака – в 2; 4 и 7 раз меньше, чем у напроксена, диклофенака и индометацина соответственно. Механизм лучшей ЖКТ-переносимости ацеклофенака неясен; некоторые авторы связывают его с отсутствием влияния на синтез ряда естественных компонентов защитного слоя слизистой оболочки желудка (в частности, гексозамина), а также усилением подслизистого кровотока [19].

В метаанализе 13 рандомизированных клинических исследований с общим числом участников 3574 показана лучшая переносимость ацеклофенака по сравнению с диклофенаком, индометацином, напроксеном, пироксикамом и теноксикамом [20].

Прием ацеклофенака ассоциировался также и с более низким риском развития инфаркта миокарда – ОР 1,23 (0,97–1,62), чем прием индометацина – 1,56 (1,21–2,03), ибупрофена – 1,41 (1,28–1,55) и диклофенака – 1,35 (1,18–1,54) [21].

Синдром боли в спине у пациентов с первичным ОП обусловлен не только компрессией позвонков, но и сопутствующими заболеваниями позвоночника, одним из которых в пожилом возрасте является ОА, что может обусловливать дополнительный вклад в развитие и поддержание болевого синдрома. Очень важным аспектом применения НПВП при ОА является их возможное отрицательное влияние на хрящ. В исследованиях in vivo обнаружено, что ацеклофенак в концентрации, соответствующей таковой в синовиальной жидкости при пероральном приеме, оказывает благоприятное действие на метаболизм протеогликанов и гиалуроновой кислоты в хрящевой ткани при ОА, хотя до конца и не нормализует изменения, выявляемые при этом заболевании [22]. Известно, что антагонист рецептора ИЛ 1 играет важную протективную роль в процессах деградации хряща путем ингибирования активности ИЛ 1, блокируя таким образом стимуляцию синтеза простагландина E_2, а повышение уровня оксида азота, наблюдаемое при воспалительных реакциях, также оказывает отрицательное влияние на состояние хрящевой ткани. E. Maneiro и соавт. [23] показали, что ацеклофенак может повышать продукцию антагониста рецептора ИЛ 1 и снижать синтез оксида азота, что также может свидетельствовать о хондропротективном эффекте препарата.

Таким образом, у пациентов с ОП очень часто возникает боль в спине, обусловленная как переломами позвонков, так и вторичными дегенеративными изменениями в позвоночном столбе. Поэтому купирование или хотя бы уменьшение выраженности болевого синдрома является одной из основных задач лечения таких больных. С этой целью могут использоваться НПВП, в частности ацеклофенак, – эффективный препарат с приемлемым профилем безопасности. Однако следует помнить, что симптоматическое лечение не должно подменять собой основную патогенетическую терапию ОП, оно лишь дополняет ее при выраженном болевом синдроме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Genant H.K., Wu C., van Kuijk et al. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. JBMR 1993;8(9):1137–48.
2. Haczynski J., Jakimiuk A. Vertebral fractures: a hidden problem of osteoporosis. Med Sci Moint 2001;7(5):1108–17.
3. Orstavik R., Haugeberg G., Kvien T.K. et al. Vertebral fractures in osteoporosis-silent fractures of clinical importance. Tidsskr Nor Laegeforen 2000;120(24):2891–4.
4. Francis R.M., Aspray T.J., Hide G. et al. Back pain in osteoporotic vertebral fractures. Osteopor Int 2008;19:895–903.
5. Clinical guidelines for the management of acute low back pain. London, Royal College of General Practitioners, 1996.
6. Насонова В.А. Ацеклофенак – безопасность и эффективность. РМЖ 2003;11(5):3–6.
7. Creamer J. A comparison of the pharmakokinetiks of single and repeated doses of aceclofenac in young and elderly volunteers. Brit J Clin Res 1992;3:99–107.
8. Lidburg P.S., Vojnovic J., Warner T.D. COX2/COX1 selectivity of aceclofenac in comparison with celecoxib and rofecoxob in the human whole blood assay / Fifth World Congress on the OARS, Barselona, Spain, 4–6 October, 2000;Suppl. B, Th053.
9. Saraf S. Aceclofenac: A Potent Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug in Latest

Reviews, 4(3).
10. Hinz B., Rau T., Auge1 D. et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. Clin Pharmacol Ther 2003;74:222–35.
11. 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. Osteoarthr Cartil 2007;15(8):900–8.
12. Letzel H., Megard Y., Lamarca R. et al. The efficacy and safety of aceclofenac versus placebo and naproxen in women with primary dysmenorrhoea. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;129(2):162–8.
13. Presser Lima P., Fontanella V. Analgesic efficacy of aceclofenac after surgical extraction of impacted lower third molars. Int J Oral Maxillofac Surg 2006;35(6):518–21.
14. Schattenkirchner M., Milachowski K.A. 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 Rheum 2003;22(2):127–35.
15. Lemmel E.M., Leeb B., De Bast J. et al. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. Curr Med Res Opin 2002;18(3):146–53.
16. Huskinsson E.C., Irani M., Murray F. A large prospective open–label, multi–centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. Eur J Rheum Inflam 2000;17:1–7.
17. Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. Drug Saf 2004;27:411–20.
18. Lanas A., Garsia-Rodriguez L., Arroyo M. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations. Gut published online 10 may 2006; doi: 10.1136/gut.2005.080754
19. Grau M., Guasch J., Montero J. et al. Pharmacology of the potent new non-steroidal anti-inflammatory agent aceclofenac. Arzneimittelforschung 1991;41(12):1265–76.
20. Peris F., Bird H.A., Serni U. et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus NSAIDs in patients with common arthritis disorders: a meta–analysis. Eur J Rheum Inflam 1996;16:37–45.
21. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. Eur Heart J 2006;27(14):1657–63.
22. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.P. et al. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. Br J Pharmacol 2000;131(7):1413–21.
23. Maneiro E., Lopez-Armada M.J., Fernandez-Sueiro J.L. et al. Aceclofenac increases the synthesis of interleukin 1 receptor antagonist and decreases the production of nitric oxide in human articular chondrocytes. J Rheum 2001;28(12):2692–9.

Опыт применения ингибитора ИЛ 1β (анакинра) у пациента с CINCA/NOMID-синдромом

С.О. Салугина, Е.С. Федоров, Н.Н. Кузьмина
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

CINCA/NOMID-синдром (**C**hronic **I**nfantile Onset **N**eurologic **C**utneous **A**rticular/**N**eonatal **O**nset **M**ultisystem **I**nflammatory **D**isease – хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание) относится к группе редких врожденных аутовоспалительных заболеваний/синдромов (АВС) – криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS) [1, 2]. Кроме данной патологии, которая является наиболее тяжелой по течению и прогнозу, в группу CAPS входят также семейный холодовой АВС/семейная холодовая крапивница (**F**amilial **C**old **A**utoinflammatory **S**yndrome/**F**amilial **C**old **U**rticaria – FCAS/FCU) и синдром Макла–Уэллса (**M**uckle–**W**ells **S**yndrome – MWS).

Все три заболевания данной группы обусловлены мутацией гена *CIAS1*, расположенного на длинном плече 1-й пары хромосом и кодирующего белок криопирин, обозначаемый также как NALP3, PYPAF1, CATERPILLER1.1, NLRP3 [3–8]. Тип наследования заболевания – аутосомно-доминантный [2, 3, 6]. Мутация *CIAS1*-гена обнаруживается не у всех больных: среди пациентов с CAPS – только у 60%, с MWS и NOMID – у 50–70%, что указывает на генетическую гетерогенность этих трех синдромов [3, 9].

За первые 2 года после создания международного регистра ABC EUROFEVER в него включено 180 пациентов с CAPS [10, 11], хотя в реальной практике их значительно больше, при этом описано более 100 пациентов с CINCA/NOMID-синдромом [12]. Сведения о распространенности этих синдромов в мире вариабельны и зачастую недостоверны из-за недостаточной информированности врачей об этом заболевании и вследствие этого гипо- или гипердиагностики. Частота CINCA/NOMID, например в США, составляет около 1 на 1 млн [13], хотя специальных исследований не проводилось и вероятное число недиагностированных случаев, особенно MWS, может быть большим.

CINCA/NOMID-синдром является наиболее тяжелой формой CAPS. Впервые он описан в 1973 г. J. Lorber [14, 15], в 80-е годы его изучали A.M. Prieur и C. Griscelli, поэтому иногда можно встретить название «Prieur–Griscelli syndrome», затем D. Goldsmith, а в дальнейшем и другие авторы предложили рассматривать его как определенный клинический тип заболевания [16–21]. Синдром описан как хроническое воспалительное заболевание с сыпью, суставной симптоматикой и хроническим асептическим

менингитом. Ассоциация с геном *NLRP3* была установлена в 2002 г. [4, 13, 18], однако, как уже было указано, мутация обнаруживается только у 50–60% больных. Частота данного синдрома крайне мала и составляет <1 на 1 млн. Большинство случаев CINCA/NOMID спорадические, хотя встречаются и семейные формы [16], которые стало возможным наблюдать благодаря успехам в терапии этого заболевания и улучшению выживаемости пациентов. Клинические проявления CINCA/NOMID-синдрома дебютируют уже на первом году жизни, во многих случаях – с рождения; 33–55% детей рождаются преждевременно и являются маловесными [8, 13, 17, 22]. Визитной карточкой CINCA/NOMID наряду с лихорадочным синдромом является триада, отражающая вовлечение в процесс трех больших систем организма: кожи, суставов и ЦНС [23]. Лихорадка, часто ежедневная, рецидивирует на протяжении болезни и не бывает эпизодической, в редких случаях отсутствует [16]. Уртикарная сыпь по типу крапивницы, отмечается иногда с первых дней жизни, в отличие от других синдромов, может быть практически постоянной, папулезной (рис. 1, а–г). Характер и интенсивность сыпи варьируют у разных пациентов, а также во времени и в зависимости от активности заболевания.

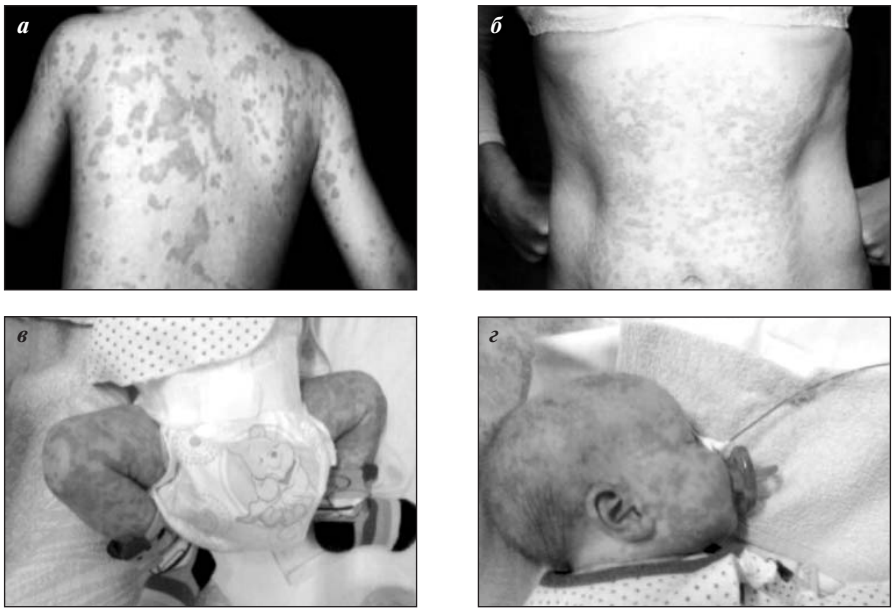


Рис. 1. *Кожные высыпания при CINCA/NOMID-синдроме (а–г)*

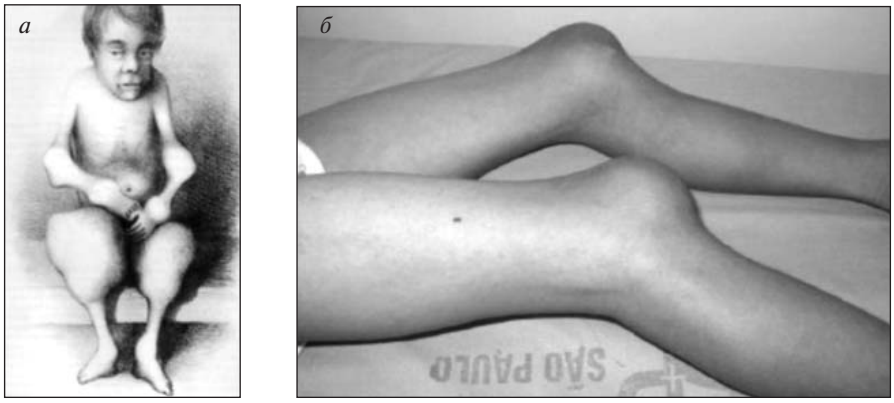


Рис. 2. *Суставные изменения при CINCA/NOMID-синдроме (а, б)*

Поражение ЦНС имеется почти у всех больных и может проявляться хроническим асептическим менингитом (90%) с головной болью и раздражительностью. В ряде случаев головная боль сопровождается рвотой. Более поздние неврологические нарушения характеризуются повышением внутричерепного давления, приводящего к позднему закрытию переднего родничка, развитию гидроцефалии, задержкой умственного развития и формирования высших когнитивных функций (70%). При магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечаются расширение желудочков и атрофия головного мозга [16]. Иногда могут возникать спастическая диплегия и эпилептиформный синдром. Патогномоничный симптом – нейросенсорная глухота, которая выявляется у 75% пациентов [16].

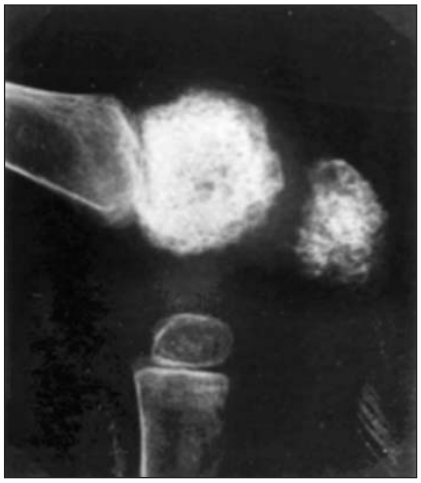


Рис. 3. *Ретгенологические изменения при CINCA/NOMID-синдроме*

Характерным является поражение суставов, которое определяется у 2/3 пациентов в виде артралгий или транзиторного неэрозивного артрита. У 50% больных поражение суставов отмечается в течение первого года жизни. Наиболее типично симметричное поражение коленных, голеностопных, локтевых и лучезапястных суставов. У трети – половины больных уже к 2 годам развивается тяжелая артропатия, обусловленная ускоренным ростом метафизов и эпифизов длинных трубчатых костей и быстрой оссификацией ядер окостенения, а также разрастанием хряща в отличие от ювенильного артрита (ЮА), при котором отмечается мягкотканная пролиферация синовии (рис. 2, а, б; 3). Изменения в суставах являются причиной болевого синдрома и деформаций, выраженного нарушения их функции. Истинного синовиального воспаления у пациентов практически не отмечается, не формируют-

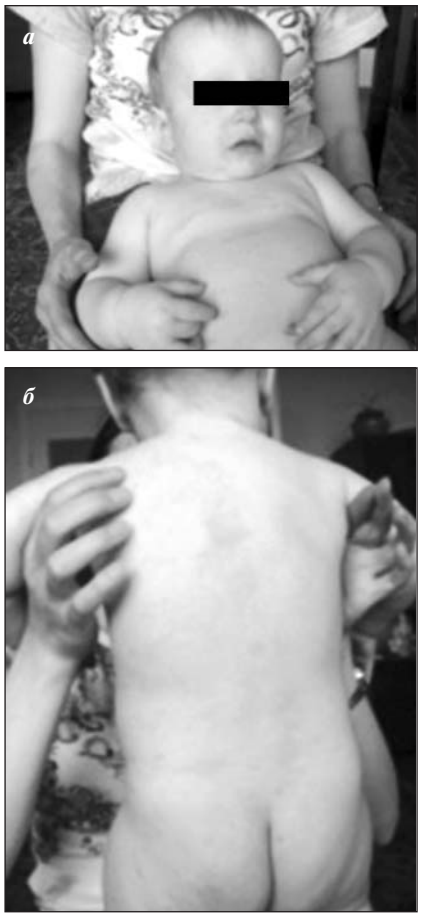


Рис. 4. *Больной А. с CINCA/NOMID-синдромом до лечения (а, б)*

Рис. 5. *Больной А. с CINCA/NOMID-синдромом через 1–2 года лечения анакинрой (а, б)*

Рис. 6. *Больной А. с CINCA/NOMID-синдромом через 3,5 года лечения анакинрой (а, б)*

ся эрозии и сужение суставной щели, как при ЮА. У половины детей с CINCA/NOMID старше 2 лет развивается недеструктивный среднетяжелый артрит.

Глазные проявления включают конъюнктивит, передний (50%) или задний (20%) увеит, может наблюдаться атрофия зрительного нерва, приводящая к снижению зрения у 25% и слепоте у 50% больных. Больные имеют своеобразный тип лица, лба, седловидный нос, макроцефалию (см. рис. 2, а), короткие тонкие конечности и туловище.

В 2001 г. были предложены диагностические критерии CINCA/NOMID [23, 24].

Диагноз CINCA/NOMID устанавливается у пациентов с персистирующей мигрирующей уртикарной сыпью различной интенсивности, часто появляющейся с рождения при наличии 1 из следующих признаков:

• симметричная артропатия с эпифизарными и/или метафизарными изменениями (ранняя оссификация надколенника);

• хронический менингит, нейтрофилез в спинно-мозговой жидкости (СМЖ);

• отсутствие других причин хронического асептического менингита.

Прогноз у пациентов с синдромом CINCA/NOMID всегда считался крайне неблагоприятным. Смертность в подростковом возрасте составляла около 20%, в основном из-за развития инфекционных осложнений или неврологических нарушений. Частым (25%) осложнением и причиной гибели пациентов является АА-амилоидоз, который в 20% наблюдений развивается уже к 20 годам [8, 13, 17, 22].

Необходимые диагностические процедуры включают лабораторное и инструментальное обследования, генетическое тестирование. Характерны повышение (иногда более чем в 5 раз) уровня острофазовых показателей (СОЭ, СРБ, SAA и т. д), лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов, причем повышение острофазовых показателей может быть постоянным. Типично также развитие анемии на фоне хронического заболевания [3, 25, 26]. Если определяется протеинурия, необходимо тщательно исследовать функцию почек, чтобы не пропустить развитие амилоидоза. Пациентам с CINCA/NOMID, имеющим неврологические проявления, проводят МРТ головного мозга, при необходимости – исследование СМЖ, в которой выявляются плеоцитоз, повышение концентрации белка и давления. Имеются данные об увеличении уровня цитокинов и показателей воспаления в СМЖ при нормальных показателях в сыворотке крови, а также неоптерина как возможного маркера заболевания.

Лечение пациентов с синдромом CINCA/NOMID – непростая задача. Традиционные терапевтические меропри-

ятия, проводимые у больных с лихорадкой неясного генеза и включающие применение антигистаминных и антибактериальных средств, эффекта в подобных случаях практически не дают. Стандартное противоревматическое лечение с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), классических иммуносупрессивных и цитостатических средств, в том числе метотрексата, циклоспорина, азатиоприна, циклофосфана, также неэффективно. Некоторое улучшение отмечалось при использовании высоких доз глюкокортикоидов (ГК) и талидомида [3, 14, 26]. Такая терапия могла облегчить проявления и даже прервать атаку болезни, но не меняла ее течение и прогноз, который у пациентов с CINCA/NOMID до внедрения биологической (антицитокиновой) терапии был фатальным. В ряде случаев наблюдали хороший эффект этанерцепта в отношении суставных проявлений, однако не отмечено его влияния на сыпь, лихорадку и острофазовые реактанты [13, 27].

Поскольку во многих исследованиях показана ключевая роль ИЛ 1β как основного медиатора воспаления при CAPS, было предложено использовать у этих больных препараты, ингибирующие функцию цитокинов данной группы. Положение коренным образом улучшилось с началом широкого применения ингибиторов ИЛ 1, под влиянием которых значительно уменьшались все симптомы заболевания [13, 14, 24, 28–32]. Одним из основных ингибиторов ИЛ 1 является препарат рекомбинантных растворимых антагонистов рецепторов к ИЛ 1 анакинра. Предварительные исследования у взрослых больных ревматоидным артритом (РА) показали его эффективность и хорошую переносимость, и в 2001 г. он был одобрен FDA для применения при РА в США, а в 2002 г. – в странах Европы [14]. В первых сообщениях о терапии этим препаратом 2 пациентов с MWS (ежедневное подкожное введение 100 мг) указывалось на исчезновение симптомов заболевания в течение нескольких часов [33]. В дальнейшем появились другие публикации, в которых также описана эффективность анакинры [33–39]. Они послужили основой для проведения больших многоцентровых исследований. В одном проспективном исследовании анакинра была назначена 18 пациентам с CINCA/NOMID [28]. Препарат вводился ежедневно, подкожно в дозе 1–2 мг/кг. Все больные имели 2 из следующих симптомов: уртикарную сыпь, поражение ЦНС или эпифизарную гипертрофию. Возраст пациентов варьировал от 4 до 32 лет. Эффективность лечения оценивали через 1; 3 и 6 мес после 1-й инъекции. У всех больных отмечены быстрое (в течение 3 дней) исчезновение сыпи и снижение уровня острофазовых показателей (CRP/SAA) в течение 1 мес. Ремиссия была зарегистрирована у 8 пациентов через 3 мес, у 10 через 6 мес лечения. Доза ГК была снижена у 80% больных. Запланированное протоколом прерывание терапии привело в большинстве наблюдений к возобновлению всех симптомов в течение 1 нед. Эффект лечения CINCA/NOMID этим препаратом был столь очевиден, что контролируемые испытания не могли быть проведены по этическим соображениям [28, 31, 33].

Аналогичные результаты были получены в другом исследовании при использовании анакинры у 22 пациентов с CAPS [37]. Отличный результат отмечен у 15 больных в виде ремиссии через 6–12 ч после введения препарата. Побочные реакции (местная реакция и респираторные инфекции) были нечасты. Ввиду высокой эффективности некоторое время препарат использовался при CAPS off-label.

По данным регистра EUROFEVER, при использовании анакинры у 61 пациента с CAPS полная ремиссия констатирована в 64% случаев и частичный ответ – в 34% [40]. По данным различных когортных исследований, из 107 больных, получавших анакинру, ответили на терапию 79%, при этом отмечалось улучшение слуха [40]. Было показано, однако, что применение анакинры не всегда влияет на острофазовые реактанты, что нередко являлось поводом для постепенного увеличения дозы препарата с целью достижения полной ремиссии. Не у всех пациентов анакинра была эффективна в отношении наиболее тяжелых проявлений со стороны ЦНС и костных изменений [41], у них использовали другие препараты, ингибирующие действие ИЛ 1, – рилонацепт и канакинумаб.

Приводим наше клиническое наблюдение.

***Больной А.**, 10 мес. Родители впервые обратились в НИИР РАМН в мае 2007 г. с жалобами на ежедневные подъемы температуры до фебрильных цифр в разное время суток, длящиеся несколько часов, конъюнктивит, кожные высыпания по типу крапивницы.*

Ребенок от 2-й беременности, протекавшей с ОРВИ и гриппом в первом триместре, 2-х родов на 38-й неделе. Отмечались изменения плаценты по типу «вываренной». Со 2-го дня жизни по всему туловищу появились полиморфные кожные высыпания по типу крапивницы, не сопровождающиеся зудом. С рождения до 4–5 мес – пенистый стул до 7 раз в день, нормализовавшийся после введения прикорма и назначения лактазы. В 3 мес в общем анализе крови выявлены анемия, повышение СОЭ до 40 мм/ч. Вакцинирован в родильном доме БЦЖ и против гепатита. В дальнейшем вакцинация была запрещена. На первом году дважды перенес ОРВИ, в 9 мес – двусторонний острый евстахеит, средний катаральный отит дважды, блефароконъюнктивит (в 4 и 9 мес), по поводу чего получал антибактериальное лечение. В 10 мес при обследовании в НИИ педиатрии и детской хирургии (Москва) диагностированы дефект межпредсердной перегородки, дисбактериоз II степени, рахит II стадии. Аллергический анамнез: достоверно аллергических реакций не отмечено. У старшего брата – атопический дерматит, отеки век. Семейный анамнез не отягощен.

***Анамнез заболевания.** Немотивированные подъемы температуры с 7 мес, персистирующая крапивница, явления конъюнктивита, изменения в анализах крови послужили поводом для госпитализации в НИИ педиатрии и детской хирургии. При обследовании выявлены лейкоцитоз до $17 \cdot 10^9$/л с палочкоядерным сдвигом до 12%, снижение уровня гемоглобина до 84 г/л и железа до 2,5 мкмоль/л (нижняя граница нормы – 6,6), повышение СОЭ до 37 мм/ч, СРБ до ++++, уровень ферритина – в пределах нормы. Исключены сепсис, инфицирование вирусами Эпштейна–Барр, герпеса, цитомегаловирусом, токсоплазмоз, микоплазменная, хламидийная инфекции, гепатит, паразитарные инфекции, онкогематологический процесс (в совокупности с результатами миелограммы), эндокринные заболевания, туберкулез. Направлен в НИИР РАМН для исключения ревматического заболевания.*

***При осмотре** состояние средней тяжести, температура нормальная. Рост 76 см. Кожные высыпания по типу*

крапивницы по всему туловищу, на лице, конечностях, без зуда (рис. 4, а, б). Пальпируются увеличенные паховые, шейные лимфатические узлы, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Все суставы внешне и функционально сохранны. Внутренние органы – без видимой патологии. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень на 1,5 см выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Заподозрено наличие редкого АВС – CINCA/NOMID. Для подтверждения диагноза рекомендовано дополнительное обследование.

Результаты дополнительного обследования. *ЛОР (аудиограмма) – левосторонний острый туботит, двусторонний острый евстахеит, острый средний отит. Снижение амплитуды слухового ответа, больше слева. Рентгенография коленных суставов: умеренный остеопороз в метафизах. Метафизы расширены, края заострены, больше внутренние. Умеренная варусная деформация всех костей. Эпифизы не изменены. Зоны роста расширены, определяются полосы обызвествления, неравномерное склерозирование. Соотношение костей в суставах правильное. Заключение: рахитические изменения с наличием варусной деформации трубчатых костей. МРТ головного мозга: очаговых изменений в веществе головного мозга нет. Выраженное расширение субарахноидальных конвекситальных пространств по всей поверхности. Углубление борозд. Признаки атрофии коркового вещества в лобных, теменных, височных долях. Дифференциация на корковое и мозговое вещество выражена не везде четко. Боковые желудочки значительно расширены с компрессией окружающих структур. Признаки атрофии мозолистого тела. Ретробульбарное пространство обеих глазниц расширено. Диаметр зрительных нервов сужен с обеих сторон. Участки пониженного МР-сигнала по их ходу. Срединные структуры симметричны, не смещены. Гипофиз с нечеткими контурами. Заключение: смешанная гидроцефалия с признаками атрофии коры головного мозга, зрительных нервов, мозолистого тела. Нейросонография: дилатация передних рогов боковых желудочков легкой степени. Консультация окулиста: тяжелое воспалительное заболевание обоих глаз, панувеит неясной этиологии, блефароконъюнктивит. Исследование цитокинов: ИЛ 1β – 152,0 нг/мл (норма <5 нг/мл), ИЛ 6 – 8,7 нг/мл (норма <4,1 нг/мл), ФНО α – 12,1 нг/мл (норма <8,1 нг/мл).*

Таким образом, совокупность клинических признаков – дебют заболевания с рождения, полиморфная сыпь, лихорадка, абдоминальный синдром, глазные изменения (конъюнктивит, панувеит), смешанная гидроцефалия с признаками атрофии коры головного мозга и других структур, выявленные при МРТ, снижение слуха, повышение уровня острофазовых маркеров воспаления (СОЭ, СРБ, лейкоцитоз, анемия), а также ИЛ 1β – позволили верифицировать окончательный диагноз: криопирин-ассоциированный периодический синдром: CINCA/NOMID. В дальнейшем диагноз был подтвержден выявленной мутацией гена CIAS1 (G569R-мутация).

Назначение ГК в дозе 1,5 мг/кг в сутки не привело к положительному результату. В течение года (до мая 2008 г.) сохранялись рецидивы лихорадки, сыпи, увеита, появились артралгии голеностопных суставов, потребовавшие применения НПВП, отставание в физическом развитии (за год не вырос). С мая 2008 г., после подтверждения диагноза в Национальном институте здоровья США в рамках международного исследования ребенку назначена анакинра (ежедневно, подкожно в дозе 2–4 мг/кг). В дальнейшие 4 года наблюдения на фоне лечения состояние мальчика заметно улучшилось, нормализовались лабораторные показатели, температура, купировались сыпь и суставные проявления, не рецидивировал увеит, физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту (рис. 5, а, б; 6, а, б), ребенок вырос на 25 см, через 2 мес после начала терапии анакинрой отменен преднизолон. Однако сохранялись признаки внутричерепной гипертензии, нарушения слуха. Тем не менее эффект анакинры расценен как очень хороший, рекомендовано дальнейшее введение препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., Федоров Е.С. Аутовоспалительные заболевания/синдромы у детей. Учебно-методическое пособие. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012; 104 с.
2. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы – мультидисциплинарная проблема современной медицины. Доктор.Ру 2011;7(66):58–65.
3. Kuijk L.M., Hoffman H.L., Neven B. et al. Episodic Autoinflammatory Disorders in Children. In: Handbook of Systemic Autoimmune Disease. V. 6. Pediatrics in Systemic Autoimmune Disease. R. Cimas, T. Lehman (eds). Elsevier, 2008; 119–135.
4. Feldman J., Prieur A.-M., Quartier P. et al. Chronic infantile neurological cutaneouse and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonucleare cells and chondrocytes. Am J Hum Genet 2002;71:198–203.
5. Hoffman H.M., Mueller J.L., Broide D.H. et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrine-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nat Genet 2001;29:915–21.
6. Neven B., Callebaut I., Prieure A.-M. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations assotiated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS and FCU. Blood 2004;103:2809–15.
7. Cuisset L., Jeru I., Dumont B. et al. and the French CAPS study group. Mutation in the autoinflammatory cryopyrin- associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. Ann Rheum Dis 2011;70:495–9.
8. Aksentijevich I., Putnam C.D., Remmers E.F. et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. Arthr Rheum 2007;56:1273–85.
9. Manji G.A., Wang L., Geddes B.J. et al. PYPAF1, a PYRYN-containing Apaf-like protein that assembles with ASC and regulated activation of NF-kappaB. J Biol Chem 2002;277:11570–5.
10. Ozen S., Frenkel J., Ruperto N. et al. The Eurofever Project: towards better care for autoinflammatory diseases. Eur J Pediatr 2011;170(4):445–52.
11. Naselli A., Frenkel J., Ozen S. et al. The EUROFEVER registry for autoinflammatory disease: update on enrollment after 2 years. Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl. 3):114.
12. Prieur A.M. CINCA syndrome. Orphanet Encyclopedia, 2003.
13. Toker O., Hashkes P.J. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). Biologics: Targets &Therapy 2010;4:131–8.
14. Yu J.R., Leslie K.S. Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: An Update on Diagnosis and Treatment Response. Curr Allergy

Asthma Rep 2011;11(1):12–20.
15. Lorber J. Syndrome for diagnosis: dwarfing, persistently open fontanelle; recurrent meningitis; recurrent subdural effusions with temporary alternate-sided hemiplegia; high-tone deafness; visual defect with pseudopapilloedema; slowing intellectual development; recurrent acute polyarthritis; erythema marginatum, splenomegaly and iron-resistant hypochromic anaemia. Proc R Soc Med 1973;66(11):1070–1.
16. Barron K., Athreya B., Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases in: Textbook of pediatric rheumatology. Ed. by J.T. Cassidy et al. 6th ed. Elsevier Saunders, 2011;642–60.
17. Prieur A.M., Griscelli G. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions and mental retardation. J Pediatr 1981;99:79–83.
18. Prier A.M., Griscelli G., Lampert F. et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome, a specific entity analised in 30 patients, Scand J Rheum 1987;66:57–68.
19. Hassink S.G., Goldsmith D.P. Neonatal onset multisystem inflammatory disease. Arthr Rheum 1983;26:668–73.
20. Huttenlocher A., Frieden I.J., Emery H. Neonatal onset multisystem inflammatory disease. J Rheum 1995;22(6):1171–3.
21. Kilcline C., Shinkai K., Bree A. et al. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disorder: The Emerging Role of Pyrin Genes in Autoinflammatory Diseases. Arch Dermatol 2005;141(2):248–53.
22. Aksentijevich I., Nowak M., Mallah M. et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. Arthr Rheum 2002;46:3340–8.
23. Prier A.M. A recently recognized chronic inflammatory disease of early onset characterized by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropathy. Clin Exp Rheum 2001;19:103–6.
24. Woo P., Laxer R.M., Sherry D.D. Pediatric Rheumatology in clinical practice. Springer, 2007;123–36.
25. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. Rheumatology 2004;43:410–5.
26. Shinkai K., McCalmont T.H., Leslie K.S. Cryopyrin-assotiated periodic syndrome and autoinflammation. Clin Exp Dermatol 2007;33:1–9.
27. Federico G., Rigante D., Pugliese A.L. et al. Etanercept induces improvement of arthropathy in chronic infantile neurological cutaneous articular (CINCA) syndrome. Scand J Rheum 2003;32:312–4.
28. Lovell D.J., Bowyer S.L., Solinger A.M. Interleukine-1 Blockade by Anakinra Improves Clinical Symptoms in Patients With Neonatal-Onset Mutisystem Inflammatory Disease. Arthr Rheum 2005;52:1283–6.
29. Rigante D., Ansuinii V., Caldarelli M. et al. Hydrocephalus in CINCA syndrome treated with anakinra. Childs Nerv Syst 2006;22:334–7.
30. Frenkel J., Wulffratt N.M., Kuis W. Anakinra in mutation-negative NOMID/CINCA syndrome: comment on the articles by Hawkins et al. and Hoffman and Patel. Arthr Rheum 2004;50:3738–9.
31. Goldbach-Mansky R., Daily N.J., Canna S.W. et al. Neonatal-Onset Mutisystem Inflammatory Disease Responsive to Interleukine-1 Inhibition. New Engl J Med 2006;355:581–92.
32. Granel B., Serratrice J., Disdier P. et al. Dramatic improvement with anakinra in a case of chronic infantile neurological cutaneous and articular (CINCA) syndrome. Rheumatology (Oxford) 2005;44:689–90.
33. Hawkins P.L., Lachmann H.J., McDermott M.F. Interleikin-1 receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. N Engl J Med 2003;348:2583–4.
34. Ramos E., Arostegui J.I., Campuzano S. et al. Positive clinical and biochemical responses to anakinra in a 3-yr-old patient with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). Rheumatology (Oxford) 2005;44(8):1072–3.
35. Boschan C., Witt O., Lohse P. et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) due to a novel S331R mutation of the CIAS1 gene and response to interleukin-1 receptor antagonist treatment. Am J Med Genet A 2006;140(8):883–6.
36. Paul S.M., Hildenbrand H., Jain M.S. et al. Functional outcomes of one year of treatment of neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) with Anakinra [abstract]. Arthr Rheum 2007;56(Suppl.):291.
37. Leslie K.S., Lachmann H.J., Bruning E. et al. Phenotype, Genotype, and Sustained Response to Anakinra in 22 Patients With Autoinflammatory Disease Associated With CIAS-1/NALP3 Mutations. Arch Dermatol 2006;142:1591–7.
38. Neven B., Marvillet I., Terrada C. et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/ chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. Arthr Rheum 2010;62:258–67.
39. Terrada C., Neven B., Boddaert N. et al. Ocular modifications in a young girl with cryopyrin-associated periodic syndromes responding to interleukin-1 receptor antagonist anakinra. J Ophthal Inflamm Infect 2011;1:133–6.
40. Haar N., Lachmann H., Ozen S. et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever registry and a literature review. Ann Rheum Dis online on July 2012.
41. Miyamae T., Inaba Y., Nishimura G. et al. Effect of anakinra on arthropathy in CINCA/NOMID syndrome. Pediatric Rheum 2001;8:9.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Ревматоидный артрит, остеопороз, возможности коррекции минеральной плотности костной ткани

Р.М. Балабанова
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

В статье представлены данные о причинах развития остеопороза при ревматоидном артрите (РА), в том числе при аутоиммунном воспалении, терапии глюкокортикоидами. Отражена роль бисфосфонатов в коррекции нарушений минеральной плотности костной ткани при РА.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, остеопороз, алендроновая кислота.*
Контакты: *Римма Михайловна Балабанова* ***balabanova@irramn.ru***

Rheumatoid arthritis, osteoporosis, possibilities for the correction of bone mineral density
R.M. Balabanova
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper gives data on the causes of osteoporosis in rheumatoid arthritis (RA), including in autoimmune inflammation, during corticosteroid therapy. The role of bisphosphonates in correcting impaired bone mineral density in RA is shown.

Key words: *rheumatoid arthritis, osteoporosis, alendronic acid.*
Contact: *Rimma Mikhailovna Balabanova* ***balabanova@irramn.ru***

Остеопороз (ОП) рассматривается как системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, следствием чего являются повышенный риск переломов, значительное ухудшение качества жизни пациентов. Почти половина пациентов с переломом шейки бедра умирает в течение первого года после этого события [1]. Эти данные основаны на изучении когорт пациентов с постменопаузальным и сенильным ОП.

В последнее время ревматологи акцентируют внимание на развитие ОП при ревматических заболеваниях, в частности при ревматоидном артрите (РА), при котором снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) развивается не только локально, в области воспаленных суставов, но и системно, что нашло отражение в последней классификации РА.

В исследованиях по оценке МПК у женщин с сохраненным менструальным циклом и в постменопаузе, страдающих РА, было показано, что генерализованное снижение этого показателя чаще выявляется в костях предплечья и шейке бедра, чем в осевом скелете, и в большей степени – в период менопаузы. Эти изменения коррелировали с активностью и длительностью процесса, а также низкой функциональной активностью [2]. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [3]. У больных РА частота ОП была достоверно выше по сравнению с контролем и увеличивалась с возрастом. Наиболее часто ОП диагностировали в зоне Варда (36,5%), поясничном отделе позвоночника (23,0%), шейке бедра (18,2%). Выявлена обратная связь между МПК в позвоночнике и шейке бедра с возрастом пациентов, рентгенологической стадией, степенью функциональной недостаточности, длительностью РА. Низкие показатели МПК, как указывалось выше, сопряжены с риском переломов. У больных РА переломы возникали в 26% случаев, что более чем в 2 раза превышало их частоту в контрольной группе (11,9%).

Одной из причин развития ОП при РА считают длительное применение глюкокортикоидов (ГК), что может быть связано со снижением кишечной абсорбции кальция, уменьшением синтеза и нарушением метаболизма витамина D. Важно также влияние ГК на функциональную способность клеток, участвующих в метаболизме костной ткани, – прямое ингибирующее влияние на остеобласты (ОБ), усиление активности зрелых остеокластов (ОК). ГК воздействуют на синтез половых гормонов, снижая концентрацию эстрадиола, тестостерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, создавая предпосылки для развития ОП [4].

В патогенезе ОП важную роль играют генетические факторы. Идентифицирован ряд генов, которые ассоциируются с потерей костной массы: полиморфизм генов трансформирующего фактора роста (ТФР) β1, коллагена 1-го типа, рецептора витамина D [5]. Авторы отметили значительно более низкую экспрессию гена *ТФР β1* у больных ОП по сравнению со здоровыми. Носители генотипа (861–20) CC предрасположены к более тяжелой форме ОП.

Изучена роль полиморфизма генов эстрогеновых рецепторов α и β при постменопаузальном ОП [6].

Представляет большой интерес влияние терапии ГК на ОП при РА. Считается общепринятым, что индуцированная ГК потеря костной массы нарастает при высоких дозах этих препаратов, а низкие дозы обладают определенным протективным эффектом.

Оценка влияния ГК на развитие ОП показала, что ОП выявлен у 64,7% больных РА, леченных ГК, еще у 23,6% отмечена остеопения, т. е. снижение МПК имело место у

88,3% [7]. Причем среди пациентов, получавших ГК в дозе >7,5 мг/сут более 2 лет, частота ОП составила 32%, что значительно выше, чем у больных, не использовавших ГК (9%). Статистически значимых различий МПК у больных, леченных ГК в дозе 7,5 мг/сут (суммарно не более 3 г) и не леченных ГК, не получено. Эти данные подтверждают предположение об относительной безопасности низких доз в отношении развития ОП [7].

Проблема ОП тесно связана с возникновением переломов, которые не только ограничивают активность пациентов, но и являются жизнеугрожающими. При исследовании МКП у больных РА и в сопоставимой по возрасту когорте без заболеваний, которые влияют на состояние структуры кости, ОП выявлен у 32%, остеопения – у 52% женщин с РА. Повышенный риск переломов шейки бедра в результате падения был отмечен у 74% больных РА с ОП по сравнению с 49% без ОП. Риск падения у женщин старшей возрастной группы, страдающих РА, составил 89% [8].

Несмотря на высокую частоту развития ОП и остеопоротических переломов при РА, практически нет работ, в которых бы оценивалось их влияние на качество жизни пациентов. В основном эти работы основаны на анализе влияния переломов на качество жизни у пожилых пациентов в популяции [9, 10]. Продемонстрировано существенное снижение качества жизни у больных РА с ОП [11], особенно с высоким риском падения, при индексе HAQ -2,3 [8].

Важность проблемы ОП при РА диктует необходимость предотвращения снижения МПК. Среди методов медикаментозной профилактики наиболее безопасным является использование комбинации солей кальция и витамина D [12, 13], особенно при наличии дефицита витамина D_3 в организме.

Наиболее распространенными препаратами для лечения ОП являются бисфосфонаты (БФ), эффективность которых доказана в отношении главного осложнения ОП – переломов костей и которые имеют благоприятный профиль безопасности. Основной мишенью воздействия БФ являются ОК, в которых БФ блокируют фермент фарнезилпирофосфат-синтазу, что способствует угнетению функции ОК и снижению их резорбтивной активности с последующим апоптозом. Имеются данные о способности БФ повышать выживаемость остеоцитов [14].

В 10-летнем наблюдении за пациентами, получавшими алендронат, показано повышение МПК на 13,7% в поясничном отделе позвоночника и на 6,7% в бедре. Статистически значимого риска новых переломов у больных, получавших алендроновую кислоту в течение 10 и 5 лет, не выявлено [15].

Важным условием достижения эффективности БФ является систематический длительный их прием. Однако низкая приверженность пациентов с ОП лечению – серьезная проблема [16].

При анализе 92 250 пациентов с ОП, получавших различные препараты для предупреждения переломов, установлено, что наиболее часто больным назначали алендроновую кислоту. Через 3 мес терапии приверженность лечению в целом снизилась до 80%. Наиболее высокой она оказалась у пациентов, леченных алендроновой кислотой (29,7%), несколько меньшей – у получавших ее в комбинации с кальциферолом (16,06%) [17].

Одним из факторов приверженности лечению считается удобство приема препарата. Однако даже при еженедельном приеме алендроната 70 мг только 40–50% пациентов через 1 год продолжают лечение препаратом [18].

Поскольку при РА развивается не только локальный, но и системный ОП, причем даже у женщин, не достигших менопаузального возраста, помимо активной противовоспалительной терапии болезнь-модифицирующими препаратами, таким больным необходимо назначение БФ. Учитывая многокомпонентность лечения этих пациентов, предпочтение следует отдавать еженедельному приему БФ в дозе 70 мг.

Представителем группы БФ является осталон (Gedeon Richter Ltd), действующим веществом которого является алендроната натрия тригидрат. Препарат рекомендуется принимать по 70 мг 1 раз в неделю утром, предварительно выпив 200 мл воды, таблетку также следует запить водой. После приема препарата нельзя принимать горизонтальное положение. Через 2 ч можно завтракать. Лечение осталоном следует усилить приемом кальция и витамина D.

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется комбинированный препарат осталон-кальций D, в состав которого включены таблетки алендроновой кислоты (70 мг) и таблетки, содержащие кальциферол (соответствует 400 МЕ витамина D_3) и кальция карбонат (кальция 600 мг). Алендроновая кислота, проникая в зоны активной резорбции ткани, ингибирует процесс резорбции. При этом формируется нормальная костная ткань. При приеме в терапевтических дозах алендроновая кислота не вызывает остеомаляции.

Кальций, как известно, является основным неорганическим компонентом костной ткани, который необходим также для проведения нервных импульсов, процессов свертывания крови. Он играет важную роль в передаче внутриклеточного сигнала и контроле процессов метаболизма. Кальциферол повышает кишечную абсорбцию кальция и фосфатов, регулирует концентрацию кальция в плазме крови.

При лечении этим комбинированным препаратом необходимо соблюдать следующие правила. Таблетку алендроновой кислоты принимают 1 раз в неделю в фиксированные дни, при пропуске приема таблетку принимают на следующий день. Нельзя принимать 2 таблетки одновременно. Алендроновую кислоту принимают утром натощак, не менее чем за 30 мин до первого приема пищи или других лекарственных средств. Таблетку запивают стаканом воды, после чего в течение 30 мин пациент должен находиться в положении стоя или сидя. Кофе и апельсиновый сок снижают биодоступность алендроновой кислоты на 60%, ее нельзя принимать перед сном. Входящие в состав препарата кальциферол и кальция карбонат необходимо принимать по 1 таблетке ежедневно после обеда или ужина, также запивая стаканом воды, в день приема алендроновой кислоты, через 3 ч после ее приема.

Осталон-кальций D рекомендуется для предупреждения переломов при ОП у женщин и мужчин, а также при длительном лечении ГК. Препарат противопоказан при беременности и в период лактации. С осторожностью следует назначать его пациентам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – дисфагией, эзофагитом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, аномалиями пищевода (стриктура и др.), а также хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина <35 мл/мин). Во время терапии не рекомендуется употреблять продукты, содержащие оксалаты (щавель, шпинат), и крупяные изделия, в состав которых входит фитин. Следует

помнить, что нестероидные противовоспалительные препараты могут усилить побочные эффекты со стороны ЖКТ.

Таким образом, учитывая значительную частоту развития системного ОП у больных РА, особенно при длительном приеме ГК, высокий риск возникновения переломов, необходимо исследовать состояние МПК в области позвоночника и шейки бедренной кости и при наличии факторов риска развития ОП назначить больному противоостеопоротические препараты, среди которых предпочтение следует отдать БФ и их комбинации с витамином D_3 и кальцием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Назарова А.В. Фармакотерапия остеопороза. Применение препарата Тевабон. РМЖ 2011;25:1538–42.
2. Гукасян Д.А., Власова И.С., Насонов Е.Л. Особенности генерализованного остеопороза у больных РА. Остеопор и остеопат 1999;3:14–7.
3. Белых Е.В., Меньшикова Л.В. Вторичный остеопороз у больных ревматоидным артритом. Науч-практич ревматол 2000;4:32.
4. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А. Остеопороз при ревматических заболеваниях: роль глюкокортикоидов. Клин мед 1997;10,12–8.
5. Четина Е.В., Крылов М.Ю., Демин Н.В. и др. Ассоциация полиморфизма Т (861-20) С трансформирующего фактора роста (ТФР) β1 с минеральной плотностью кости и экспрессией гена ТФРβ1 при постменопаузальном остеопорозе. Науч-практич ревматол 2012;51(2):50–5.
6. Маслова К.А., Крылов М.Ю., Торопцова Н.В. и др. Полиморфизм генов эстрогеновых рецепторов α и β при постменопаузальном остеопорозе. Науч-практич ревматол 2008;3:8–15.
7. Белых Е.В. Факторы риска развития вторичного остеопороза у больных ревматоидным артритом. Остеопор и остеопат. Тез росс конгр по остеопор 2003;55.
8. Kaz H., Jonson D., Kerry S. et al. Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2004;43:1267–71.
9. Лесняк О.М., Бахтиярова С.А., Голобородько К.Н. и др. Качество жизни при остеопорозе. Проспективное наблюдение пациентов, перенесших перелом проксимального отдела бедра. Остеопор и остеопат 2007;3:4–8.
10. Попов А.А., Изможерова Н.В., Гаврилова Е.И и др. Оценка влияния перенесенных переломов лучевой кости на качество жизни жительниц Екатеринбурга, страдающих постменопаузальным остеопорозом. Остеопор и остеопат 2007;3:9–11.
11. Барышева Ю.В., Ершова О.Б., Белосельский Н.Н. Качество жизни у женщин с ревматоидным артритом и остеопорозом. Остеопор и остеопат 2002;3:6–12.
12. Dukas L., Bischoff H.A., Lindpainter L.S. et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community dwelling elderly population with minimum calcium intake of more than 500 mg daily. J Am Geriatr Soc 2004;52:230–6.
13. Наумов А.В. Кальций и витамин D_3: от остеопороза до полиморбидности сердечно-сосудистых заболеваний. Леч врач 2012;4:36–9.
14. Plotkin L., Manologas S., Bellido T. Dissociation of the proapoptotic effects of bisphosphonates on osteoclast from their anti-apoptotic effects on osteoblasts/osteocytes with novel analogs. J Bone 2006;39:443–52.
15. Bone H.G. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. New Engl J Med 2004;350:1189–99.
16. Silverman S.L., Schousboe J.T., Gold D.T. Oral bisphosphonate compliance and persistence: a matter of choice? Osteopor Int 2011;22:21–6.
17. Piscitelli P., Marcucci G., Parri S. et al. Compliance to antifracture treatments in Tuscany: a regional survey based on institutional pharmaceutical dataset. Clin Cases Miner Bone Metab 2011;8(3):62–5.
18. Лялина В.В., Мылов Н.М., Дмитриева Е.Г. и др. Изучение переносимости алендроната 70 мг в неделю и причины отмены лечения у больных постменопаузальным остеопорозом в условиях реальной клинической практики. Остеопор и остеопат 2007;3:31–5.

Деносумаб – первый генно-инженерный препарат для лечения остеопороза

О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Заболеваемость остеопорозом (ОП) неуклонно увеличивается. Практикующие врачи, длительно наблюдающие больных ОП, часто задают вопросы о продолжительности лечения тем или иным препаратом, особенно в случаях тяжелого ОП и высокого риска новых переломов, когда эти препараты применялись в течение нескольких лет, о возможности и необходимости перевода больного с одной терапии на другую. Важное значение при организации помощи пациентам с ОП имеют индивидуальная переносимость лекарств, а также приверженность длительному лечению. Низкая комплаентность (<80%) ведет к уменьшению эффективности противоостеопоротических препаратов в предотвращении риска переломов, что ухудшает конечный результат лечения по сравнению с показателями, полученными в ходе клинических исследований, доказавших целесообразность их приема. С целью более качественной профилактики и лечения ОП разрабатываются новые противоостеопоротические препараты, изучается кратность их использования. В статье представлены данные о первом генно-инженерном препарате для лечения постменопаузального ОП – деносумабе, механизме его действия, эффективности и безопасности при многолетнем назначении, возможности перехода на его применение после лечения бисфосфонатами.

Ключевые слова: *остеопороз, профилактика, лечение, деносумаб.*
Контакты*: Наталия Владимировна Торопцова* ***epid@irramn.ru***

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Denosumab is the first gene engineered agent for the treatment of osteoporosis

O.A. Nikitinskaya, N.V. Toroptsova
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The incidence of osteoporosis (OP) is growing steadily. Practitioners who long follow up patients with OP frequently ask questions about the duration of treatment with this or that drug particularly in cases of severe OP and at high risk for new fractures when these agents have been used for years and about the possibility and necessity of switching of the patient from one to other therapy. Individual drug tolerance and long-term treatment adherence are of fundamental importance in organizing care to patients with OP are of fundamental importance. Low (<80%) compliance gives rise to the lower efficacy of antiosteoporotic drugs in preventing the risk of fractures, worsening the end result of treatment as compared to that obtained in the clinical trials proving the expediency of their intake. For the more qualitative prevention and treatment of OP, novel antiosteoporotic drugs are being designed and the frequency of their administration investigated. The paper gives data on denosumab, the first gene engineered drug for the treatment of postmenopausal OP, on the mechanism of its action, efficacy and safety during its long-term use, and on the possibility of switching to its usage after bisphosphonate treatment.

Key words: *osteoporosis, prevention, treatment, denosumab.*
Contact: *Nataliya Vladimirovna Toroptsova* ***epid@irramn.ru***

В нашей стране официальная регистрация остеопороза (ОП) как самостоятельного заболевания началась более 10 лет назад. За это время выявляемость его выросла почти в 5 раз, однако ожидаемое количество таких пациентов в десятки раз больше, что подтверждают эпидемиологические исследования, проведенные в России.

С 1995 г. во всем мире, в том числе и в России, для лечения ОП активно назначаются препараты класса бисфосфонатов (БФ) – лекарственные средства первой линии выбора с высокой эффективностью в отношении снижения риска переломов. В последние 7 лет широкое применение в клинической практике получил еще один препарат – стронция ранелат. В клинических исследованиях показана эффективность этих препаратов при длительном (10-летнем) использовании. Однако практикующие врачи часто задают вопросы о продолжительности лечения, особенно при тяжелом ОП и высоком риске новых переломов у пациентов, которые в течение нескольких лет использовали эти препараты, о возможности и необходимости перевода больного с одной терапии на другую. Немаловажное значение в организации помощи пациентам с ОП имеют и индивидуальная переносимость лекарств, а также приверженность лечению. Хорошо известно, что низкая комплаентность (<80%) приводит к снижению эффективности противоостеопоротических препаратов в предотвращении риска переломов, а следовательно, конечный результат лечения не достигает значений, полученных в ходе клинических исследований (рис. 1). Поэтому постоянно ведется поиск новых противостеопоротических средств, изучается кратность их использования, что позволит улучшить профилактику и лечение ОП.

В конце 2011 г. в России был зарегистрирован первый генно-инженерный препарат для лечения постменопаузального ОП деносумаб (Пролиа®, Amgen), который представляет собой полностью человеческое антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора кβ (RANKL), относящегося к лигандам семейства ФНО. Препарат обладает высокими сродством к RANKL и специфичностью: он не связывается с другими родственными молекулами ФНО (ФНО α и β, TRAIL или CD 40L) [2, 3].

Костная резорбция осуществляется за счет экспрессии стромальными клетками костного мозга и остеобластами, а также мезенхимальными стволовыми клетками, активированными Т-лимфоцитами, синовиальными фибробластами RANKL под воздействием так называемых прорезорбтивных и кальцитропных факторов. Этот лиганд связывается с рецептором RANK, находящимся на клетках остеокластического ряда, что приводит к созреванию остеокластов (ОК) и их активному функционированию (рис. 2) [4]. По мере созревания остеобласт начинает синтезировать еще один гликопротеин – остеопротегерин (OPG), который действует как ловушка для RANKL, в результате чего он не соединяется со своим рецептором, приводя к торможению дифференцировки и созревания ОК. Характер ремоделирования костной ткани во многом определяется балансом между продукцией RANKL и OPG. Факторы, которые влияют на выработку этих веществ, представлены в таблице. При наступлении менопаузы снижается экспрессия OPG, следствием чего является превалирование костной резорбции над костеобразованием. Деносумаб, подобно OPG, оказывает антирезорбтивное действие благодаря снижению дифференцировки, активности и жизнеспособности ОК, связывая RANKL и предотвращая его взаимодействие с рецептором RANK (см. рис. 2).

О деносумабе как антирезорбтивном препарате, обладающем дозозависимым эффектом, стало известно в 2004 г., когда были опубликованы первые результаты его применения у здоровых женщин в постменопаузе [2]. Затем одно за другим были проведены исследования деносумаба у женщин с постменопаузальным ОП. В первом таком исследовании оценивали эффективность и безопасность различных доз (6; 14; 30; 60; 100 и 210 мг) и режимов подкожного введения препарата (каждые 3 или 6 мес) и его эффектов при прекращении и последующем возобновлении терапии. В зависимости от дозы и интервала приема деносумаба через 12 мес терапии прирост минеральной плотности кости (МПК) в поясничном отделе позвоночника составил от 3,0 до 6,7%, в общем показателе бедра – от 1,9 до 3,6%, а в лучевой кости – от 0,4 до 1,3%, в то время как в группе плацебо отмечалась отрицательная динамика во всех изучаемых отделах скелета (0,8; 0,6 и 2% соответственно; $p<0,001$) [5]. Через 24 мес терапии положительный эффект деносумаба в отношении МПК сохранялся, при этом полученные данные свидетельствовали о том, что дозы 30 мг каждые 3 мес и 60 мг каждые 6 мес обеспечивали наиболее выраженное терапевтическое действие [6]. Часть пациенток через 2 года прекратила прием деносумаба, что привело уже через 1 год к снижению МПК как в поясничном отделе позвоночника на 6,6%, так и в бедре на 5,3%, при этом отмечалось повышение

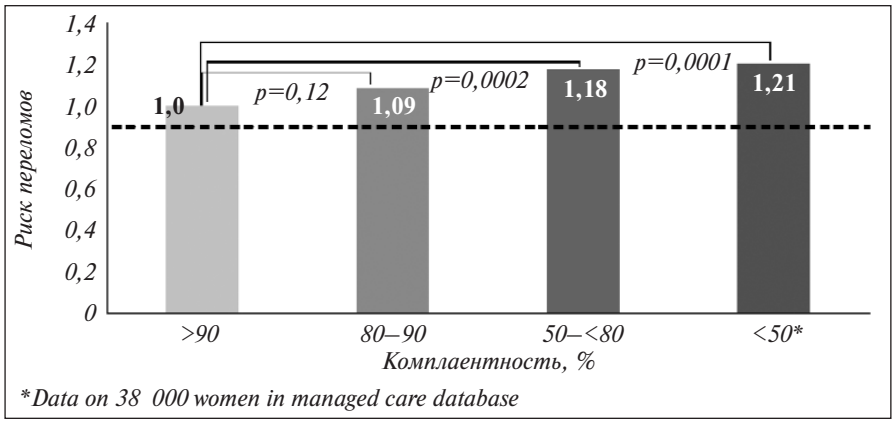


Рис. 1. *Повышение риска переломов в зависимости от комплаентности пациентов с ОП [1]*

ние МПК и подавление маркеров костной резорбции [7].

Среди нежелательных явлений (НЯ) чаще всего регистрировались инфекции верхних отделов дыхательных путей, артралгии, боль в спине, при этом со временем (а период наблюдения составил 6 лет) профиль безопасности деносумаба не менялся [8].

Важнейшим исследованием, послужившим основанием для регистрации данного препарата для лечения ОП у женщин в постменопаузе, явилось 3-летнее рандомизированное двойное слепое исследование FREEDOM, в котором деносумаб применяли в дозе 60 мг подкожно

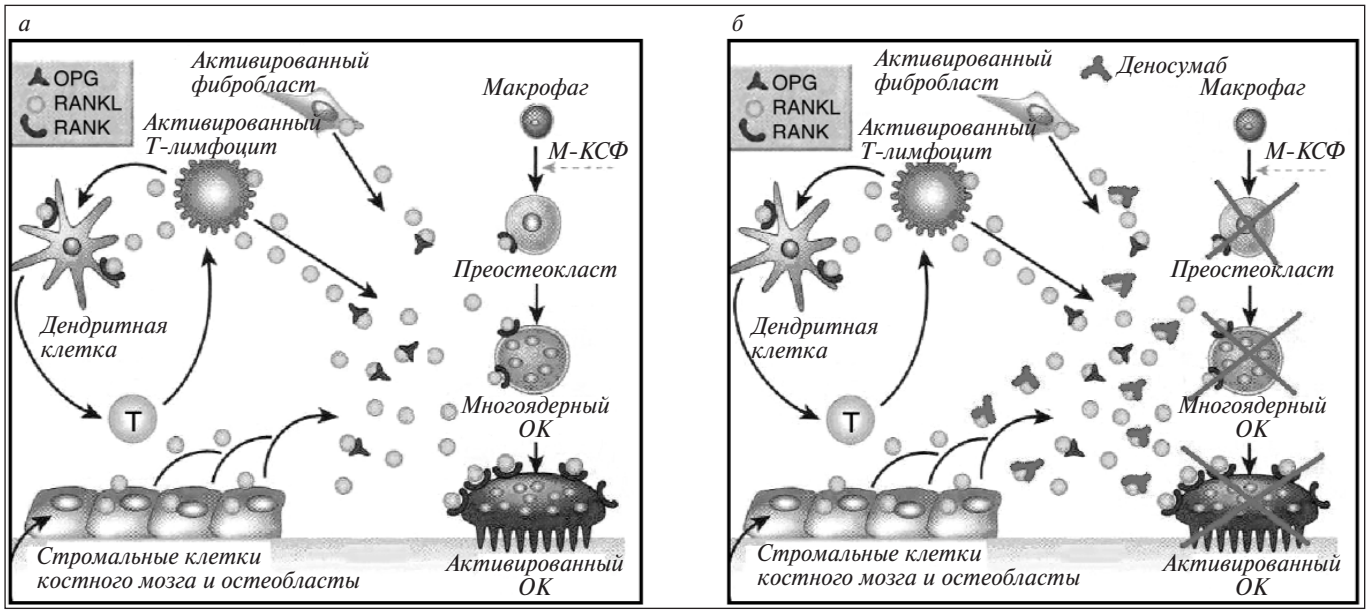


Рис. 2. *Схема контроля костного обмена (RANK/RANKL/OPG; а) и патогенетическое действие деносумаба (б)*

уровня маркеров костного обмена до значений, зарегистрированных на момент включения в исследование.

В исследовании II фазы женщины одной группы принимали алендронат, что позволило сравнить новый препарат с уже хорошо зарекомендовавшим себя. Деносумаб оказывал сходное с алендронатом действие на МПК позвоночника и более выраженное – в области бедра и дистального отдела предплечья. Продление данного исследования до 4 лет продемонстрировало продолжающуюся прибавку МПК, при этом на протяжении всех месяцев лечения отмечалось стойкое подавление костной резорбции [7]. Через 48 мес 200 пациенток продолжили участие в открытой фазе исследования, получая инъекции деносумаба, при этом часть из них – непрерывно в течение 6 лет. Прирост МПК у пациенток, получавших деносумаб все 72 мес наблюдения на фоне сниженного костного обмена, составил в поясничном отделе позвоночника 13,3%, в бедре 6,1%, в дистальном отделе предплечья 1,9% [15].

У женщин, прекративших лечение деносумабом, при возобновлении терапии через 12 мес вновь отмечались увеличе-

каждые 6 мес у 3933 женщин, группу контроля составили 3935 пациенток, получавших плацебо.

Введение препарата 2 раза в год в течение 3 лет приводило к достоверному снижению риска переломов во всех ключевых участках скелета (позвонки, периферические отделы, включая проксимальный отдел бедренной кости). Через 36 мес снижение относительного риска (ОР) составило для морфометрических переломов позвонков 68% (ОР 0,32, 95% ДИ 0,26–0,41, p<0,001), периферических переломов 20% (ОР 0,80, 95% ДИ 0,67–0,95, p=0,01), переломов бедра 40% (ОР 0,60, 95% ДИ 0,37–0,97, p=0,04; рис. 3) [9]. Анализ влияния терапии на риск переломов в отдельных подгруппах больных с высоким риском показал также значительное его снижение: например, абсолютный риск новых переломов позвонков снизился на 9,2% у женщин с предшествующими переломами позвонков и на 6,8% у пациенток с показателями МПК в шейке бедра -2,5 SD и менее (p=0,001). Абсолютный риск перелома бедра достоверно снизился на 1,4% у женщин старше 75 лет и у пациенток, имевших на момент

включения в исследование показатели МПК шейки бедра -2,5 SD и менее [10].

Деносумаб продемонстрировал выраженный антирезорбтивный эффект благодаря снижению костного обмена с преимущественным влиянием на резорбцию, повышение МПК в различных участках скелета, в том числе в дистальном отделе предплечья [9]. Так, через 1 мес после инъекции препарата отмечалось снижение уровня маркеров костной резорбции (СТХ) на 86%, а через 6 мес – на 72% по сравнению с группой плацебо. Одновременно наблюдалось и снижение уровня маркера костеобразования (PINP) на 18 и 50% соответственно по сравнению с показателями в группе плацебо. Снижение уровня маркеров костного ремоделирования констатировано у всех пациенток, получавших деносумаб, на протяжении всего периода наблюдения, кроме того, была выявлена достоверная обратная корреляция между снижением уровня СТХ и увеличением МПК (r от -0,24 до -0,44) [11].

В целом в этом исследовании частота всех НЯ, в том числе серьезных, у принимавших деносумаб и в группе плацебо была приблизительно равной. Не отмечалось также увеличения частоты гипокальциемии или замедления срастания переломов, не зафиксировано ни одного случая остеонекроза нижней челюсти. Однако у получавших деносумаб статистически чаще наблюдались такие НЯ, как экзема, метеоризм и воспаление подкожной жировой клетчатки: в 3; 2,2 и 0,3% случаев соответственно [9].

После завершения основной фазы исследования FREEDOM продолжилось наблюдение его участниц в продленной фазе, в которой оценивали эффективность и переносимость деносумаба при использовании в течение 10 лет. Уже опубликованы результаты непрерывного 5-летнего применения деносумаба у 2343 и 2207 женщин, которые после 3 лет приема плацебо получали терапию деносумабом в течение 2 лет [12]. Показано, что применение деносумаба способствовало дальнейшему повышению МПК, которая через 5 лет увеличилась в поясничном отделе позвоночника на 13,7%, в общем показателе бедра на 7,0%. У пациенток, переведенных на исследуемый препарат, через 2 года лечения МПК увеличилась в позвоночнике на 7,7%, в бедре на 4,0%, и эти показатели не отличались от таковых в базовом 3-летнем исследовании. Также отмечено, что при длительной 5-летней терапии сохранялся выраженный антирезорбтивный эффект деносумаба благодаря подавлению маркеров костной резорбции. Частота новых переломов (1,4 и 1,1% для 1-го и 2-го года наблюдения) ежегодно была ниже, чем в основной фазе данного исследования (2,6; 2,1 и 2,2% для каждого года), а также ниже рассчитанной для нелеченых больных, если бы они продолжали участие в исследовании, принимая плацебо (2,6%). Отмечены хорошие переносимость и безопасность деносумаба и при 5-летнем применении: число НЯ не превышало таковое за предшествующие 3 года исследования, однако в группе вновь начавших терапию отмечены два НЯ, расцененные как остеонекроз нижней челюсти. В обоих случаях произошло полное заживление: у одной женщины в течение 6 мес, при этом не потребовалось отмены препарата, у другой – очередная инъекция деносумаба была пропущена.

Факторы, влияющие на экспрессию RANKL и OPG

Показатель	RANKL	OPG
Цитокины:		
ИЛ 1	↑	↑
ИЛ 6	↑	
ИЛ 11	↑	
ФНО α	↑	↑
Онкостатин М	↑	
Факторы роста:		
трансформирующий фактор роста β	↓	↑
костный морфогенный протеин 7	↑	↑
Гормоны:		
17β-эстрадиол		↑
простагландин E_2	↑	↓
паратиреоидный гормон	↑	↓
1,25-OH D_3	↑	↓
Препараты:		
дексаметазон	↑	↓
циклоспорин А	↑	↓

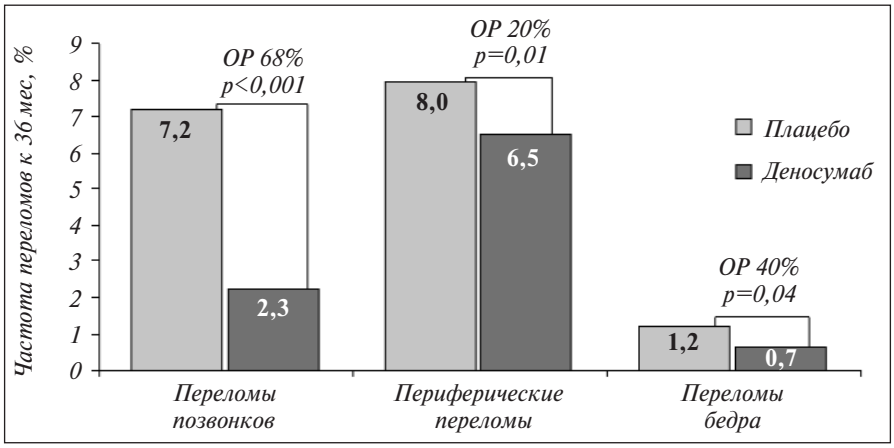


Рис. 3. *Эффект деносумаба в профилактике переломов через 36 мес лечения (адаптировано из [9])*

В 2012 г. появились первые результаты 6-летнего применения деносумаба у женщин с постменопаузальным ОП. Отмечалось дальнейшее повышение МПК как в позвоночнике, так и бедре на 15,2 и 7,5% соответственно. Аналогичная ситуация наблюдалась и у пациенток, начавших прием деносумаба после 3 лет лечения плацебо, в этой группе также за 3 года терапии получено достоверное повышение МПК как в позвоночнике (на 9,4%), так и в общем показателе бедра (на 4,8%). Сохранялось достоверное снижение костной резорбции и у женщин, продолживших лечение 6 лет, и у вновь начавших терапию через 3 года. Частота НЯ при 6-летнем использовании деносумаба не увеличилась по сравнению с результатами 3-летнего изучения препарата; в группе длительного приема деносумаба также зафиксированы 2 случая остеонекроза нижней челюсти, один из которых успешно купирован. За все 6 лет наблюдения ни у одной из пациенток не выявлено атипичного перелома бедра [13].

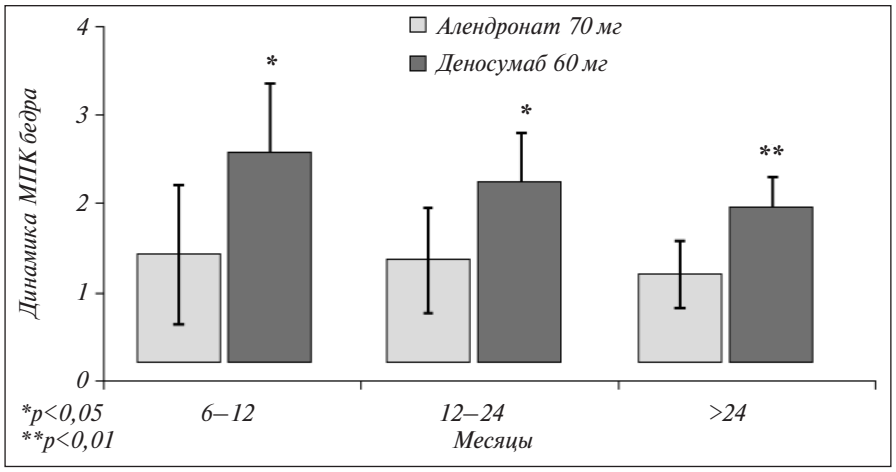


Рис. 4. *Динамика МПК через 12 мес терапии деносумабом или алендронатом в зависимости от продолжительности предшествующей терапии алендронатом (адаптировано из [18])*

На небольшой группе женщин (88) прослежены результаты уже 8-летнего применения деносумаба, которые также показали продолжающееся увеличение МПК в позвоночнике (16,5%) и бедре (6,8%), сохранение тенденции к снижению костного обмена после каждой инъекции препарата [14]. При этом профиль безопасности деносумаба в течение 8 лет не изменился: частота побочных реакций не превышала популяционный уровень, не выявлено повышения риска кардиоваскулярных событий, онкологических заболеваний и инфекций. Однако при использовании препарата достоверно чаще встречались экзема ($p<0,001$) и панникулит ($p=0,002$), а ушибы в результате падений в группе деносумаба отмечались достоверно реже ($p=0,004$).

Представляют интерес результаты сравнительного исследования эффективности деносумаба в дозе 60 мг 1 раз в 6 мес и алендроната в дозе 70 мг 1 раз в неделю (DECIDE) у женщин в постменопаузе с низкой МПК [15]. Через 12 мес наблюдения в обеих группах отмечалось повышение МПК во всех отделах скелета, однако у получавших деносумаб прирост МПК был выше по сравнению с леченными алендронатом ($p<0,0002$). В группе пациенток, получавших деносумаб, МПК в поясничном отделе позвоночника увеличилась на 5,3%, в общем показателе бедра – на 3,5%, в шейке бедренной кости – на 2,4%, в лучевой кости – на 1,1%, а у использовавших алендронат – соответственно на 4,2; 2,6; 1,8 и 0,6% соответственно. При изучении влияния препаратов на костный обмен установлено, что деносумаб быстрее и достоверно более выраженно тормозил костную резорбцию по сравнению с алендронатом. Применение высокоразрешающей компьютерной томографии в данном исследовании позволило установить, что деносумаб более значимо, чем алендронат, повышал общую, кортикальную и трабекулярную МПК в дистальном отделе лучевой и большеберцовой костей через 12 мес лечения [16]. Показана хорошая переносимость обоих препаратов, число НЯ и серьезных НЯ было схожим; 77% пациенток высказались в пользу применения инъекций 1 раз в 6 мес по сравнению с приемом 1 таблетки 1 раз неделю [17].

Как уже было указано, сегодня существует необходимость не только в длительном назначении терапии ОП, но и в лекарственных средствах, которые будут эффективны у пациентов, длительно получавших БФ, но по-прежнему нуждающихся в профилактике переломов. Поэтому было инициировано исследование, в котором участвовало 504 женщины, ранее получавшие алендронат, часть из которых была переведена на деносумаб, а часть продолжила лечение алендронатом [18]. Уже через 6 мес у пациенток, принимавших деносумаб, отмечены более высокие показатели МПК, чем у продолживших прием алендроната. Через 12 мес в группе деносумаба прирост МПК составил 3,03 и 1,9% в позвоночнике и бедре, а в группе алендроната – 1,85 и 1,05% соответственно ($p<0,01$). В то же время изменения МПК зависели от продолжительности предшествующей терапии алендронатом. Так, увеличение МПК бедра наблюдалось в обеих группах лечения, однако более значимый прирост зафиксирован в группе пациенток, переведенных на терапию деносумабом (рис. 4).

С учетом уникального механизма действия деносумаба (таргетное действие на процессы костной резорбции) было предпринято исследование влияния препарата на структурные изменения суставных поверхностей у пациентов с ревматоидным артритом (РА), получавших терапию метотрексатом [19]. Из 227 участников исследования 73 получали деносумаб подкожно 1 раз в 6 мес в дозе 60 мг, 76 – инъекции препарата в дозе 180 мг также с интервалом в 6 мес, остальные больные вошли в группу плацебо. По данным магнитно-резонансной томографии через 6 мес терапии число эрозий было меньше в обеих группах, получавших деносумаб, по сравнению с принимавшими плацебо, но статистически значимые различия получены только при введении дозы 180 мг ($p=0,007$). Через 1 год количество эрозий оценивали на рентгенограммах кистей по методу Шарпа, выявлено достоверное снижение этого показателя у получавших деносумаб в дозе как 180 мг ($p=0,007$), так и 60 мг ($p=0,012$) по сравнению с плацебо. Как и при постменопаузальном ОП у пациенток на фоне инъекций деносумаба отмечались подавление маркеров костной резорбции и повышение МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальных отделах бедренной кости. Однако не выявлено влияния препарата на величину сужения суставной щели и клиническую активность РА, оцененную с помощью вопросников HAQ и индекса активности DAS 28. Спектр и количество НЯ в группах лечения и плацебо не различались. Не выявлено и нейтрализующих антител к препарату на протяжении всего периода наблюдения за пациентками. Таким образом, данное исследование позволяет сделать вывод, что применение деносумаба у больных РА в течение 1 года сдерживает процесс деструкции суставных поверхностей, повышает МПК, подавляет костный обмен, не приводя к увеличению частоты НЯ, однако для оценки влияния препарата на активность заболевания требуются более длительные исследования.

В ходе нескольких исследований отмечено, что деносумаб не увеличивает частоту НЯ у больных со сниженной функцией почек, при этом сохраняется его выраженный эффект в отношении предотвращения переломов [20]. Поэ-

тому в отличие от многих лекарственных препаратов для лечения ОП деносумаб может назначаться пациентам с почечной недостаточностью.

Являясь антирезорбтивным препаратом, деносумаб может вызывать гипокальциемию. Плацебоконтролируемые исследования III фазы показали, что гипокальциемия была легкой степени и носила временный характер, если деносумаб применялся в комбинации с препаратами витамина D и кальция.

В заключение хотелось бы отметить, что деносумаб – препарат, оказывающий выраженное антирезорбтивное действие, существенно подавляет биохимические маркеры костного обмена, достоверно повышает МПК во всех ключевых участках скелета, эффективен для предупреждения переломов позвонков, бедра и внепозвоночных переломов у женщин с постменопаузальным ОП, достаточно безопасен при длительном непрерывном применении. Он более выражено увеличивает МПК по сравнению с алендронатом и продолжает повышать ее у пациентов, ранее его применявших. Препарат можно назначать при нарушении функции почек, он перспективен для больных РА. Кратность введения и лекарственная форма деносумаба могут оказать позитивное влияние на приверженность пациентов с ОП лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Huybrechts K.F., Ishak K.J., Caro J.J. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. Bone 2006;38:922–8.
2. Bekker P.J., Holloway D.L., Rasmussen A.S. et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2004;19:1059–66.
3. McClung M.R. Inhibition of RANKL as a treatment for osteoporosis: preclinical and early clinical studies. Curr Osteopor Rep 2006:4:28–33.
4. Simonet W.C., Lacey D.L., Dunstan C.R. et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. J Cell 1997;89:309–19.
5. McClung M.R., Lewiecki E.M., Cohen S.B. et al. AMG 162 Bone Loss study group.: Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2006;354:821–31.
6. Lewiecki E.M., Miller P.D., McClung M.R. et al., AMG Bone Loss Syudy Group.: Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. J Bone Miner Res 2007;22:1832–41.
7. Miller P.D., Bolognese M.A., Lewiecki E.M. et al., Amg Bone Loss Study Group.: Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. J Bone 2008;43:222–9.
8. Miller P.D., Wagman R.B., Peacock M. et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. J Clin Endocrin Metab 2011;96:394–402.
9. Cummings S.R., Martin J.S., McClung M.R. et al. for the freedom trial.: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. NEJM 2009;361:756–65.
10. Boonen S., Adachi J.D., Man Z. et al. Treatment with Denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal woman at high risk. J Clin Endocrin Metab 2011;96:1727–36.
11. Eastell R., Christiansen C., Grauer A. et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2011;26:530–7.
12. Papapoulos S., Chapurlat R., Libanati C. et al. Five years of Denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM Extension. JBMR 2012;27(3):694–701.
13. Papapoulos S., Brown J.P., Chapurlat R. et al. Denosumab treatment of postmenopausal women with osteoporosis for 6 years: results from the first 3 years of the FREEDOM Extension. Osteopor Int 2012;23(Suppl. 2):76, OC 27.
14. McClung M.R., Lewiecki E.M., Bolognese M.A. et al. Denosumab continues to affect bone mineral density and biochemical markers of bone turnover for up to 8 years: results of a phase 2 extension trial. Osteopor Int 2012;23(Suppl. 2):74–5, OC 26.
15. Brown J.P., Prince R.L., Deal C. et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized blinded, phase 3 trial. J Bone Miner Res 2009;24:153–61.
16. Seeman E., Delmas P.D., Hanley D.A. et al. Microarchitectural deteriorayion of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendrinate. J Bone Miner Res 2010;25:1886–94.
17. Kendler D.L., Bessette L., Hill C.D. et al. Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass. J Osteopor Int 2010;21:837-46.
18. Kendler D.L., Roux C., Benhamou C.L. et al. Effects of Denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. JBMR 2010;25:72–81.
19. Cohen S.B., Dore R.K., Lane N.E. et al. Denosumab Treatment Effects on Structural Damage, Bone Mineral Density, and Bone Turnover in Rheumatoid Arthritis. A Twelve-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Clinical Trial. Art Rheum 2008;58(5):1299–309.
20. Jamal S.A., Ljunggren O., Stehman-Breen C. et al. The effects of denosumab on bone mineral density (BMD) and fracture by level of renal function. Poster presented at: 37th Congress of European Symposium on Calcified Tissues; June 26–30, 2010; Glasgow, UK.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Перспективы применения целекоксиба у пациентов с анкилозирующим спондилитом: влияние на замедление прогрессирования заболевания

Ю.Л. Корсакова
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Анкилозирующий спондилит (АС) – одно из основных воспалительных заболеваний, при котором поражаются позвоночник и суставы. Основой лечения АС остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые не только уменьшают болевые ощущения и ригидность, но и замедляют рентгенологическое прогрессирование заболевания. Одним из эффективных и безопасных НПВП, перспективных для лечения АС, является целекоксиб.

Ключевые слова: *анкилозирующий спондилит, нестероидные противовоспалительные препараты, целекоксиб.*
Контакты: *Юлия Леонидовна Корсакова* ***_julia_06@mail.ru***

Prospects for the use of celecoxib in patients with ankylosing spondylitis: impact on retarding disease progression

Yu.L. Korsakova
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences

Ankylosing spondylitis (AS) is one of the major inflammatory diseases that affect the vertebral column and joints. The first-line drugs for the treatment of this disease are now nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that not only reduce painful sensations and rigidity, but also retard the radiological progression of AS. Celecoxib is one of the effective and safe NDAIDs that are promising for the treatment of AS.

Key words: *ankylosing spondylitis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, celexoxib.*
Contact: *Yulia Leonidovna Korsakova* ***_julia_06@mail.ru***

Анкилозирующий спондилит (АС, болезнь Бехтерева) представляет собой хроническое ревматическое заболевание неизвестной этиологии, при котором в первую очередь поражается позвоночник. Отличительной чертой АС является вовлечение крестцово-подвздошных суставов (сакроилиит). АС – одно из наиболее распространенных заболеваний группы серонегативных спондилоартропатий, в которую входят также реактивный артрит, псориатический спондилоартрит, спондилоартрит при воспалительных заболеваниях кишечника и недифференцированный спондилоартрит [1]. Обычно АС начинается в подростковом и юношеском возрасте, мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины. Течение АС сильно варьирует, спонтанные ремиссии чередуются с обострениями. Распространенность заболевания различается в зависимости от этнической группы и расы: в Европе она составляет от 0,1 до 1,4%, приближаясь к 0,5% [2–5].

Патологический процесс при АС, как и при ревматоидном артрите (РА), сопровождается нарушением функциональных способностей, приводит к социальным и экономическим потерям. Терапия АС направлена на уменьшение боли, скованности и утомляемости, а также предотвращение структурного повреждения. Подходы к лечению АС отличаются от принципов терапии других ревматических заболеваний. В последние десятилетия основой противовоспалительной терапии АС является длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в сочетании с немедикаментозными методами (физические упражнения и физиотерапия). НПВП относятся к числу наиболее важных симптоматических лекарственных средств при ревматических заболеваниях [6]. В НПВП уникально сочетаются противовоспалительные, анальгетические, жаропонижающие и антитромботические свойства, «перекрывающие» почти весь спектр основных симптомов этих заболеваний.

При АС в отличие от РА базисные противовоспалительные препараты (БПВП), например метотрексат, не имеют столь важного значения, особенно при преимущественном поражении позвоночника. БПВП, как препараты второй линии широко используются для терапии АС, но доказательства их эффективности недостаточно убедительны. Как оказалось, ни один из БПВП не способен предотвратить или значительно уменьшить прогрессирование структурного повреждения при АС. Наиболее часто при этой патологии применяют сульфасалазин, который хорошо изучен. Сульфасалазин назначают при низкой активности и медленном прогрессировании АС, однако он оказывает противовоспалительное действие на процесс в периферических суставах, но не в позвоночнике.

Достижения современной медицины, активное внедрение в практику ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) кардинально изменили лечение АС. Согласно рекомендациям рабочей группы EULAR по оценке АС (**A**nkylosing **S**pondylitis **A**ssessment **S**tudy – ASAS), именно НПВП, а также ингибиторы ФНО α признаны эффектив-

ными препаратами для лечения АС [7]. По современным представлениям, при неэффективности как минимум двух НПВП, принимаемых в рекомендуемой дозе, показано назначение ингибиторов ФНО α [8].

НПВП широко применяются в медицине для купирования болевого синдрома, симптомов, сопровождающих патологические процессы в позвоночнике и суставах. При АС НПВП по-прежнему остаются препаратами первой линии, так как положительно влияют на основные проявления заболевания: подавляют боль и скованность, способствуют улучшению подвижности позвоночника и суставов у многих пациентов. Позитивный эффект НПВП в первые 48 ч их приема – один из диагностических критериев АС.

Изучение свойств и механизма влияния НПВП на организм привело к созданию селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2) – коксибов. Эти препараты столь же эффективны, как обычные, неселективные, НПВП, но более безопасны для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Существуют убедительные (уровень Ib) доказательства того, что НПВП уменьшают боль в спине и суставах и улучшают функциональные способности больных АС [7]. Селективные ингибиторы ЦОГ 2 (коксибы) эффективны при АС, как и неселективные НПВП, они положительно влияют на основные проявлений заболевания, при этом оказывают более выраженное действие на позвоночник, чем на периферические суставы [9].

Одним из перспективных и эффективных препаратов для лечения АС является целекоксиб – селективный НПВП из группы коксибов. Препарат применяется при ряде заболеваний: остеоартрозе, РА, АС, при острой боли, болезненных менструациях. Целекоксиб зарегистрирован в России в 1999 г. под торговым названием «Целебрекс» (Celebrex). Целекоксиб избирательно нарушает образование простагландинов, участвующих в формировании воспалительной реакции, и не влияет на продукцию простагландинов, регулирующих почечный кровоток и целостность слизистой оболочки ЖКТ. Оказывает выраженное противовоспалительное и аналгезирующее действие, не влияет на агрегацию тромбоцитов. Угнетая ЦОГ 2, препарат уменьшает количество простагландинов преимущественно в очаге воспаления, подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления [10, 11].

M. Dougados и соавт. [10] опубликовали данные 6-недельного исследования эффективности НПВП (целекоксиб и кетопрофен) по сравнению с плацебо у 246 больных АС: целекоксиб 100 мг 2 раза в день не уступал по эффективности кетопрофену в дозе 100 мг 2 раза в день и оказался значительно более действенным, чем плацебо. После 6 нед терапии пациентов включили в 2-летнее исследование влияния НПВП на рентгенологическое прогрессирование АС. Все больные принимали целекоксиб по 100 мг 2 раза в день, дозу препарата можно было увеличивать до 200 мг 2 раза в день или перейти на прием другого НПВП. Пациенты были распределены в 2 группы: больные 1-й группы принимали НПВП регулярно, 2-й группы – по требованию. В 1-й группе темпы рентгенологического прогрессирования по индексу mSASSS были в 4 раза ниже, чем во 2-й. Это свидетельствует о том, что НПВП при АС оказывают базисное действие, и подчеркивает необходимость их систематического приема [12]. Нежелательные явления (НЯ), связанные с приемом препарата, несколько чаще встречались у больных 1-й группы, постоянно принимавших НПВП, чем у пациентов 2-й группы. Так, повышение артериального давления (АД) отмечено у 9% больных 1-й группы и у 3% – 2-й, боль в животе – у 11 и 6% соответственно, диспепсия – у 41 и 38%. Данные, полученные в этом исследовании, согласуются с результатам более раннего (1976 г.) исследования, также свидетельствующими о возможном болезнь-модифицирующем эффекте непрерывной терапии НПВП [13].

Таким образом, длительное лечение НПВП замедляет рентгенологическое прогрессирование АС, а переносимость НПВП при продолжительном постоянном лечении незначительно отличается от таковой при нерегулярном их приеме.

Данные об уменьшении рентгенологического прогрессирования АС под влиянием НПВП требуют патогенетического обоснования. ЦОГ 2 участвует в формировании костной ткани: у экспериментальных мышей, не имевших ЦОГ 2, и у мышей, получавших препараты, ингибирующие ЦОГ 2, выявлено замедление формирования костной мозоли после переломов, что объясняется подавлением активности остеобластов [14]. Иммуногистохимическое исследование образцов синовиальной оболочки, полученных у больных АС, остеоартрозом, РА, а также псориатическим артритом, показало, что экспрессия ЦОГ 2 была наиболее высокой в образцах, взятых у пациентов с АС [15]. Если повышенный уровень ЦОГ 2 при АС действительно связан с увеличением активности остеобластов, что способствует усилению формирования костной ткани (синдесмофитов), то подавление ЦОГ 2 с помощью НПВП может предотвратить образование синдесмофитов. Как неселективные, так и ЦОГ 2-селективные НПВП подавляют ЦОГ 2, поэтому замедление рентгенологического прогрессирования при АС можно ожидать при приеме обоих видов НПВП. Клинические исследования показали, что обычные НПВП могут снизить риск появления гетеротопического остеогенеза после артропластики тазобедренных суставов на 50–65%, что согласуется с данными, полученными в эксперименте у животных [16, 17].

J. Sieper и соавт. [18] изучили эффективность и безопасность различных доз целекоксиба и диклофенака у больных. Было проведено 12-недельное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование эффективности и безопасности различных доз целекоксиба (200 мг 1 раз в день и 200 мг 2 раза в день) и диклофенака (75 мг 2 раза в день) у больных АС. Анализировали основные показатели АС в динамике на фоне терапии: интенсивность боли по ВАШ, активность заболевания, нарушение функциональной способности, объем движений и НЯ. В исследовании участвовало 458 больных. Те, кто получал БПВП, продолжали принимать стабильную дозу препарата, кроме того, в исследование включены пациенты, леченные преднизолоном 10 мг/сут. Ингибиторы протонной помпы больные принимали по усмотрению врача. Целекоксиб в дозе 200 мг/сут получали 153 пациента, 200 мг 2 раза в день – 150, а диклофенак 75 мг 2 раза в день – 155. Интенсивность боли по ВАШ через 12 нед существенно уменьшилась во всех 3 группах и у леченных целекоксибом и диклофенаком не различалась. Критериям эффективности терапии при АС ASAS 20 соответствовало большее число больных в группах, получавших целекоксиб в дозе 400 мг/сут (59,7%) и диклофенак (60,2%), чем в группе принимавших целекоксиб 200 мг/сут (46,0%). Итак, было показано, что при АС эффективность целекоксиба в дозе 200 и 400 мг/сут в отношении болевого

синдрома сопоставима с таковой диклофенака 150 мг/сут, а параметры, характеризующие воспаление, улучшались при лечении целебрексом 400 мг/сут и диклофенаком более выраженно, чем при приеме целебрекса 200 мг/сут.

Особое внимание в данной работе было уделено развитию НЯ у больных. В целом побочные реакции, требующие лечения, выявлены у 251 (54,8%) пациента. Анализ серьезных НЯ (стенокардия, одышка, обострение средиземноморской лихорадки) показал, что только одно из этих явлений было связано с приемом препарата (развитие одышки на фоне приема целекоксиба 200 мг 1 раз в день).

НЯ со стороны ЖКТ достоверно чаще возникали на фоне лечения диклофенаком (28,4%), чем целекоксибом 200 мг/сут (15,0%) или 400 мг/сут (16,7%; p=0,006, χ^2-test). Кардиологические нарушения выявлены у 6 (1,3%) пациентов (поровну в каждой группе терапии): у 3 больных, принимавших целекоксиб 200 мг/сут, отмечен приступ тахикардии и у 3 пациентов, принимавших диклофенак, – стенокардия и тахикардия. Повышение АД наблюдалось у 1 больного, принимавшего целекоксиб 200 мг/сут, и у 2 больных, леченных диклофенаком. При лечении диклофенаком чаще отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз. Появление головной боли встречалось неожиданно часто у больных всех групп. Прервали лечение из-за НЯ при приеме диклофенака 15 (9,7%) больных, целекоксиба 200 мг/сут – 8 (5,2%), целекоксиба 200 мг 2 раза в день – 12 (8%). Различия в группах оказались статистически недостоверными.

Благодаря высокой эффективности, хорошей переносимости, а также благоприятному действию на суставной хрящ целекоксиб широко используется для длительной симптоматической терапии различных заболеваний. В исследовании in vitro в хряще, полученном при хирургическом лечении больных остеоартрозом, изучено влияние целекоксиба и диклофенака на процессы метаболизма [19]. Согласно полученным данным, целекоксиб в отличие от диклофенака способствовал увеличению числа [3H]-PG-молекул, участвующих в синтезе простагландинов хряща, увеличивал число вновь синтезированных молекул гиалуроновой кислоты, замедлял разрушение сети [3H]-HA-молекул, участвующих в синтезе гиалуроновой кислоты. Позитивное действие целекоксиба на хрящ связано с предотвращением ингибиции синтеза простагландинов хряща, индуцируемой ИЛ 1 и ФНО α [20], и может иметь большое биологическое и клиническое значение.

Появляется все больше доказательств ускоренного развития атеросклероза на фоне различных ревматических заболеваний, в том числе АС [21, 22]. Кроме того, в последние годы особый интерес вызывает возможность развития тромбоэмболических осложнений у больных, принимавших селективные НПВП. В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, в котором больные РА и остеоартрозом получали целекоксиб в дозе 400 мг/сут и неселективные НПВП, не выявлено достоверных различий в частоте возникновения кардиоваскулярных осложнений на фоне лечения селективным и неселективным НПВП [23, 24]. Результаты еще двух исследований с применением целекоксиба в высоких дозах также позволили отказаться от суждений в отношении небезопасности только селективных НПВП. Это исследование PreSAP, в котором целекоксиб в дозе 400 мг/сут сравнивали с плацебо в отношении риска развития колоректальных аденом, и исследование ADAPT, в котором оценивали влияние целекоксиба на течение болезни Альцгеймера, в развитии и прогрессировании которой также может играть роль активизация фермента ЦОГ. Результаты этих исследований решительно опровергли предположения о повышенной сердечно-сосудистой опасности целекоксиба. В исследовании PreSAP частота кардиоваскулярных осложнений в группе плацебо составила 1,8%, а в группе целекоксиба – 1,7% (относительный риск – 1,0) [25]. Аналогично в исследовании ADAPT риск сердечно-сосудистых осложнений в группах плацебо и целекоксиба был одинаковым, а в группе напроксена, который применяли в качестве препарата сравнения, он оказался вдвое выше [26]. На сегодняшний день, по данным клинических, ретроспективных наблюдательных и популяционных исследований, наименьший риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы демонстрирует целекоксиб. Пациенты, принимающие любые НПВП, включая напроксен, имеют более высокий риск развития кардиоваскулярных осложнений по сравнению с теми, кто не принимает препараты этой группы. Однако этот риск для целекоксиба представляется более низким по сравнению с таковым мелоксикама, нимесулида и эторикоксиба [27, 28].

К сожалению, терапия НПВП может сопровождаться различными осложнениями со стороны ЖКТ. Например, исследования в США показали, что 107 тыс. госпитализаций в год связано с развитием гастроинтестинальных осложнений при терапии НПВП [29–31].

Безопасность целекоксиба в отношении ЖКТ активно исследовалась в течение последних 10 лет. Длительное (6 мес) изучение безопасности целекоксиба (**C**elecoxib **L**ong-term **A**rthritis **S**afety **S**tudy – CLASS) в дозе 800 мг/сут показало, что у леченных этим препаратом больных, не принимавших низкие дозы аспирина, частота развития язв была меньше, чем при приеме обычных НПВП (диклофенак 150 мг/сут и ибупрофен 2400 мг/сут) [23]. В других исследованиях, проведенных у больных РА или остеоартрозом, показано, что различные гастроинтестинальные нарушения (боль в животе, диспепсия, рвота) наблюдались чаще у принимавших напроксен, чем у леченных целекоксибом, а частота развития осложненных язв верхних отделов ЖКТ была ниже на фоне терапии этим селективным ингибитором ЦОГ 2, чем неселективными НПВП (напроксен, диклофенак или ибупрофен) [32, 33].

По данным метаанализа 52 рандомизированных клинических исследований, в которых целекоксиб сравнивали с плацебо и неселективными НПВП (диклофенак, ибупрофен и напроксен), частота осложнений со стороны ЖКТ (кровотечения и перфорации верхних и нижних отделов ЖКТ, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также железодефицитная анемия на фоне приема целекоксиба) составила 1,8%, что намного ниже, чем при использовании «традиционных» препаратов (5,3%; p<0,0001), но несколько выше (однако недостоверно), чем в группе плацебо (1,2%) [34].

В исследовании CONDOR (**C**elecoxib versus **O**meprazole a**N**d **D**iclofenac in patients with **O**steoarthritis and **R**heumatoid arthritis) больные РА и остеоартрозом в возрасте 18–59 лет с язвенным анамнезом и 60 лет и старше с наличием или отсутствием язвенного анамнеза, не инфицированные *H. pylory*, в течение 6 мес принимали целекоксиб 400 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут в комбинации с омепразолом 20 мг.

Число серьезных осложнений со стороны ЖКТ в группе пациентов, принимавших комбинацию диклофенака и омепразола оказалось достоверно выше, чем в группе монотерапии целекоксибом: язвы желудка/двенадцатиперстной кишки возникли у 20 и 5 больных, железодефицитная анемия – у 77 и 15, а отмена лечения из-за осложнений со стороны ЖКТ потребовалась 8 и 6% соответственно ($p<0,001$). Таким образом, комбинация традиционного НПВП диклофенака и ингибитора протонной помпы отчетливо уступала по безопасности целекоксибу [35].

Целекоксиб – единственный селективный НПВП, прошедший проверку по всем возможным параметрам безопасности [36]. Согласно данным клинических, ретроспективных наблюдательных и популяционных исследований, у целекоксиба установлен наименьший риск развития осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khan M.A. Update on spondyloarthropathies. Ann Int Med 2002;136:896–907.
2. Gran J.T., Husby G., Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromso, northern Norway. Ann Rheum Dis 1985;44:359–67.
3. Kaipiainen-Seppanen O., Aho K., Heliovaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. J Rheum 1997;24:496–9.
4. Van der Linden S.M., Valkenburg H.A., de Jongh B.M. et al. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. Arthr Rheum 1984;27:241–9.
5. Trontzas P., Andrianakos A., Miyakis S. et al. Seronegative pondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study. Clin Rheum 2005;24:583–9.
6. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболевания: стандарты лечения. РМЖ 2001;7–9:265–70.
7. Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R. et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006;65:442–52.
8. Braun J., Davis J., Dougados M. et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006;65:316–20.
9. Gossec L., van der Heijde D., Melian A. et al. Efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition by etoricoxib and naproxen on the axial manifestations of ankylosing spondylitis in the presence of peripheral arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64:1563–7.
10. Dougados M., Behier J., Jolchine I. et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. Arthr Rheum 2001;44:180–5.
11. Barkhuizen A., Steinfeld S., Robbins J. et al. Celecoxib is efficacious in treating the signs and symptoms of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl. 3):338.
12. Wanders A., Heijde D., Landewe R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. Arthr Rheum 2005;52:1756–65.
13. Boersma J.W. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone. Scand J Rheum 1976;5:60–4.
14. Zhang X., Schwarz E.M., Young D.A. et al. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. J Clin Invest 2002;109:1405–15.
15. Siegle I., Klein T., Backman J.T. et al. Expression of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in human synovial tissue: differential elevation of cyclooxygenase 2 in inflammatory joint diseases. Arthr Rheum 1998;41:122–9.
16. Ijiri K., Matsunaga S., Fukuda T. et al. Indomethacin inhibition of ossification induced by direct current stimulation. J Orthop Res 1995;13:123–31.
17. Neal B., Rodgers A., Dunn L. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. Cochrane Database Syst Rev 2000;3:CD001160.
18. Sieper J., Klopsch T., Richter M. et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. Ann Rheum Dis 2008;67:323–9.
19. Hajjal H.E.L., Marcelis A., Devogelaer J.-P. et al. Celecoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthrit-ic cartilage. J Rheum 2003;30:2444–51.
20. Mastberger S.C., Lafeber F.P., Bijlsma J.W. Selective COX-2 inhibition prevents proinflammatory cytocin-inducedcartilage damage. Rheumatology 2002;41:801–8.
21. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? Rheumatology 2005;44:1473–82.
22. Peters M.J., van der Horst-Bruinsma I.E., Dijkmans B.A. et al. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Sem Arthr Rheum 2004;34:585–92.
23. Silverstein F., Faich G., Goldstein J. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000;284:1247–55.
24. Singh G., Fort J.G., Goldstein J.L. et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. Am J Med 2006;119:255–66.
25. Arber N., Eagle C., Spicak J. et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. N Engl J Med 2006;355:885–95.
26. Bertagnolli M.M., Eagle C.J., Zauber A.G. et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. N Engl J Med 2006;355:873–84.
27. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ 2011;11(342): 7086.
28. Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M.T. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006;55(12):1731–8.
29. Fries J.F., Murtagh K.N., Bennett M. et al. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drugassociated gastropathy in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2004;50:2433–40.
30. Singh G., Rosen Ramey D. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective—1997. Arthritis, rheumatism, and aging medical information system. J Rheum 1998;51(Suppl.):8–16.
31. Solomon D.H. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors and cardiovascular events. Arthr Rheum 2005;52:1968–78.
32. Bensen W., Zhao S., Burke T. et al. Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, compared to naproxen and placebo. J Rheum 2000;27:1876–83.
33. Goldstein J., Silverstein F., Agrawal N. et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. Am J Gastroenterol 2000;95:1681–90.
34. Singh G., Triadafilopoulos G., Agrawal N. et al. Safety without borders: upper and lower gastrointestinal safety of celecoxib in a pooled analysis of 52 prospective, randomised, doubleblinded, parallel-group clinical trials [abstract]. Arthr Rheum 2010;62(Suppl. 10):2205.
35. Chan F.K., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet 2010;376(9736):173–9.
36. Каратеев А.Е. Целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам и нимесулид: сравнение достоинств и недостатков. Совр ревматол 2011;2:9–20.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Хондроитина сульфат: механизмы действия, эффективность и безопасность при терапии остеоартроза

С.Г. Аникин, Л.И. Алексеева
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Представления о патогенезе остеоартроза постоянно расширяются, появляются новые подходы к лечению этого заболевания. Хондроитина сульфат (ХС) имеет длительную историю применения, но до настоящего времени не все механизмы его действия полностью раскрыты. Результаты лабораторных и клинических исследований свидетельствуют о наличии у ХС симптоматических свойств, и главное, о возможном структурно-модифицирующем эффекте препарата. Это одно из наиболее интересных свойств ХС требует дальнейших крупномасштабных исследований. В настоящее время появились инъекционные формы ХС. В нашей стране выпускается препарат Артрадол®, содержащий ХС, его исследование планируется в нескольких ведущих ревматологических центрах России.

Ключевые слова: *остеоартроз, хондроитина сульфат, эффективность, безопасность.*
Контакты: *Людмила Ивановна Алексеева* ***alekseeva@irramn.ru***

Chondroitin sulfate: the mechanisms of action, its efficacy and safety in the therapy of osteoarthrosis
S.G. Anikin, L.I. Alekseeva
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The ideas on the pathogenesis of osteoarthrosis are constantly expanding; there are new approaches to treating this disease. Chondroitin sulfate (CS) has a long history of use, but not all mechanisms of its action have been fully revealed to date. The results of laboratory and clinical studies suggest that CS has symptomatic properties and that the main point is that the drug may have a structure-modifying effect. This one of the most interesting properties of CS calls for further largescale studies. There are currently injectable CS formulations. Our country is manufacturing CS-containing Arthradol®; it is to be tested in some leading rheumatology centers of Russia.

Key words: *osteoarthrosis, chondroitin sulfate, efficacy, safety.*
Contact: *Lyudmila Ivanovna Alekseeva* ***alekseeva@irramn.ru***

В настоящее время остеоартроз (ОА) рассматривается уже не как болезнь «изнашивания» суставов, а как гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава: хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и околосуставных мышц [1]. ОА является одним из самых распространенных заболеваний суставов. В США ОА болеют более 20 млн жителей и, согласно прогнозам Центра по контролю и профилактике заболеваний, к 2020 г. ожидается двукратное увеличение числа пациентов с ОА [2, 3]. В России ОА страдает до 10–12% населения, и распространенность этого заболевания продолжает расти. Так, по официальным данным, заболеваемость ОА в России за последние годы выросла на 35% [4].

Ведение пациентов с ОА представляет собой сложную задачу и требует комплексного подхода с использованием различных немедикаментозных методов, фармакотерапии, а в некоторых случаях и хирургического вмешательства. Выбор способа лечения определяется рядом факторов, среди которых основное значение имеют: выраженность боли и воспалительной реакции, функциональная недостаточность, степень структурных изменений, возраст и наличие сопутствующих заболеваний.

Длительное время единственными лекарственными средствами для лечения ОА оставались анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако большое число побочных явлений, прежде всего, со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы ограничивает их широкое применение, особенно в старших возрастных группах. Российские, европейские и американские руководства рекомендуют использовать НПВП в минимальных эффективных дозах и по возможности короткими курсами [1, 5].

В настоящее время не существует препарата, предотвращающего развитие ОА, однако накапливаются данные о лекарственных средствах, которые способны если не останавливать, то по крайней мере контролировать течение заболевания, замедляя процесс нарастания структурных изменений в суставах. В 2003 г. в рекомендации EULAR по ведению больных ОА были включены так называемые препараты замедленного действия (SYSADOA – **SY**mptomatic **S**low **A**cting **D**rugs for **O**steo**A**rthritis). По мне-

нию ведущих специалистов, препараты этой группы обладают не только симптоматическими свойствами, уменьшая боль и улучшая функциональные показатели, но и, возможно, структурно-модифицирующими, что делает их весьма привлекательными для применения в широкой медицинской практике.

Типичным представителем SYSADOA является хондроитина сульфат (ХС). Международное общество по изучению ОА (OARSI) и EULAR включили ХС в рекомендации по ведению пациентов с ОА. ХС – один из основных компонентов соединительной ткани, он входит в состав кости, хряща, сухожилий, связок, выполняя ряд важнейших обменных и биомеханических функций. Молекула ХС представляет собой сульфатированный глюкозаминогликан, состоящий из длинных неразветвленных цепей с повторяющимися остатками N-ацетилгалактозамина и глюкуроновой кислоты. Большинство N-ацетилгалактозаминовых остатков сульфатированы в 4-м и 6-м положениях. Подобное строение молекулы ХС обусловливает ее полианионные свойства и участие в процессах транспорта воды, аминокислот и липидов в аваскулярных участках хряща [6]. Длинные цепи ХС, входящие в состав экстрацеллюлярного матрикса, определяют важнейшие биомеханические свойства хрящевой ткани. Уникальные особенности этой молекулы и легли в основу идеи применения ХС при ОА.

ХС используется в медицинской практике более 40 лет. Основной источник получения ХС – трахея быков. Сырье представляет собой смесь молекул ХС различной массы и длины с вариациями в позиции сульфатных групп. Выпускаемые препараты имеют разную степень очистки от примесей. Все эти отличия могут в конечном счете обусловливать и различный эффект ХС [7–10], что следует учитывать при назначении оригинальных препаратов или дженериков. При приеме per os препарат быстро адсорбируется из желудочно-кишечного тракта, при этом в системный кровоток попадают преимущественно низкомолекулярные дериваты (до 90% принятой дозы) и только 10% нативных молекул. Биодоступность ХС зависит от молекулярной массы, степени сульфатирования, наличия примесей и в среднем составляет от 10 до 20% [8, 11, 12]. Максимальная концентрация ХС в крови достигается через 3–4 ч после приема, а в синовиальной жидкости – спустя 4–5 ч. Выводится препарат преимущественно почками. Необходимым условием эффективности ХС является накопление его в тканях сустава. Так, F. Ronca и соавт. [13], используя радиоактивные метки, выявили повышенное накопление ХС как в хряще, так и в синовиальной жидкости. Стабильная концентрация ХС в системном кровотоке достигается через 3–4 дня, однако для развития клинического эффекта может понадобиться от 8 до 12 нед терапии.

Концепция использования ХС для лечения ОА возникла более 30 лет назад. Долгое время считалось, что ключевая роль в патогенезе ОА принадлежит дегенеративным процессам в хрящевой ткани. ХС рассматривался скорее как "строительный материал" для поврежденного хряща, а нарастание концентрации ХС в экстрацеллюлярном матриксе должно было способствовать запуску репаративных процессов. Действительно, уже в ранних работах были выявлены анаболические свойства ХС: повышение синтеза коллагена II типа и протеогликанов [14], что подтверждалось и более поздними исследованиями [15, 16]. Было также показано, что ХС может повышать синтез гиалуроновой кислоты клетками синовиальной оболочки [17].

В ходе последующих исследований патогенеза ОА был получен обширный материал, свидетельствующий о вовлечении в патологический процесс не только суставного хряща, но и субхондральной кости, синовиальной оболочки, капсулы сустава и периартикулярных тканей. Не случайно в настоящее время ОА рассматривается как "органное заболевание", сопровождающееся персистирующим воспалением [18].

При дальнейшем изучении механизмов действия ХС оказалось, что препарат обладает большим спектром биологических реакций и оказывает влияние на самые разные звенья патогенеза ОА. В ряде исследований был обнаружен противовоспалительный эффект ХС. Так, при хроническом индуцированном артрите у кроликов ХС уменьшал экспрессию генов и синтез циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2), лиганд 2 хемокина (C-C motive) в синовиальной мембране. Отмечалось снижение инфильтрации воспалительными клетками синовиальной мембраны и степени ее пролиферации [19].

Большое значение для развития и поддержания воспалительного процесса при ОА имеют ИЛ 1β и ФНО α, повышенный синтез которых наблюдается у всех больных ОА. ИЛ 1β совместно с ФНО α индуцируют образование таких провоспалительных медиаторов, как ИЛ 8 и 6, матриксные металлопротеиназы (ММП), ЦОГ 2, оксид азота, простагландин E_2, оказывают катаболическое действие на обменные процессы хрящевой ткани [20]. В некоторых исследованиях in vivo было выявлено, что ХС может снижать концентрацию в тканях сустава ИЛ 1 β [21] и других провоспалительных медиаторов (ИЛ 6, синтаза нитрита азота, простагландин Е2) [15, 22–24].

Важнейшая роль в обменных процессах хрящевой ткани принадлежит ММП, представляющим собой семейство внеклеточных эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Нативный коллаген разрушается преимущественно ММП 1, 8 и 13, причем последняя занимает особое место, поскольку участвует именно в разрушении коллагена 2-го типа [25]. Основная роль в патогенезе ОА отводится ММП 3 – ключевому звену гомеостаза суставных протеогликанов и ММП 9, принимающей активное участие в воспалительных реакциях, деградации костной и хрящевой ткани. Считается, что подавление активности ММП может уменьшать степень поражения тканей сустава при ОА.

В ряде исследований показано, что ХС может подавлять индуцированную экспрессию ММП 13 в хондроцитах [17, 26]. Использование ХС в экспериментальных моделях также продемонстрировало эффективное ингибирование ММП 3 и 9 [21, 27].

ХС обладает антиоксидантными свойствами, защищая клетки путем ингибирования реакций окисления протеинов, перекисного окисления липидов и подавляя образование свободных радикалов [28, 29].

В некоторых исследованиях обнаружено, что ХС подавляет апоптоз хондроцитов [22, 30, 31].

Известно, что активация ядерного фактора κβ (NFκβ) является ключевым звеном в развитии воспали-

тельных и иммунных реакций. Связывание NFκβ с промоутером соответствующего гена повышает экспрессию провоспалительных цитокинов, активирует синтазу оксида азота, ЦОГ 2, фосфолипазу А2, ММП, участвующие в воспалительных реакциях и тканевом повреждении. ХС снижает активизацию NFκβ и его ядерную транслокацию в хондроцитах и клетках синовиальной мембраны, что может объяснять некоторые терапевтические аспекты применения этого препарата при ОА. Полагают, что ХС может вызывать аналогичный эффект в макрофагах и гепатоцитах, а это открывает новые возможности для его использования при заболеваниях, сопровождающихся высокой воспалительной активностью. По мнению некоторых исследователей [32], применение ХС перспективно при воспалительных заболеваниях кишечника, атеросклерозе, болезнях Паркинсона, Альцгеймера, множественном склерозе, амиотрофическом латеральном склерозе, ревматоидном артрите и системной красной волчанке. Имеются указания на возможную эффективность ХС при псориазе [33].

Отмечено также влияние ХС на процессы ремоделирования субхондральной кости. ХС уменьшает процессы резорбции, подавляя экспрессию RANKL и активизируя синтез остеопротегерина [34].

Таким образом, механизм действия ХС сложен, многогранен и охватывает почти все ключевые стороны патогенеза ОА.

Клиническая эффективность ХС

Симптоматическое действие. Способность ХС снижать выраженность воспалительных реакций, уменьшать боль и улучшать функциональные показатели изучалась во многих клинических исследованиях. В 2000 г. B.F. Leeb и соавт. [35] провели метаанализ 7 двойных плацебоконтролируемых исследований с параллельными групами (372 пациента принимали ХС). Эффективность ХС определяли с использованием индекса Лекена, показатели боли оценивали по ВАШ. Длительность исследований составляла от 56 до 1095 дней, в основном – от 90 до 180 дней. Было получено значимое превосходство ХС по сравнению с плацебо по всем показателям, включая боль 0,9 (95% ДИ 0,8–1,0) и влияние на функцию суставов 0,74 (95% ДИ 0,65–0,85). Авторы также отметили необходимость дальнейших исследований с большим числом участников. В том же году T.E. McAlindon и соавт. [36] выполнили метаанализ 15 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований эффективности глюкозамина (ГА) и ХС (6 – ГА и 9 – ХС) в качестве симптоматических средств (уменьшение боли и улучшение функционального статуса) для лечения ОА коленных и тазобедренных суставов. Продолжительность приема препаратов составляла >4 нед. Авторы оценивали силу эффекта (стандартизированное среднее различие): <0,2 – незначительный эффект, 0,5 – средний и >0,8 – выраженный. Согласно результатам анализа, общий эффект для ХС составил 0,78 (95% ДИ 0,6–0,95), однако при учете только крупномасштабных исследований или исследований, характеризующихся высоким качеством, сила эффекта снижалась.

G. Bana и соавт. [37] проанализировали результаты 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых ХС применяли при ОА тазобедренных и коленных суставов. Отмечено достоверное уменьшение интенсивности боли в суставах и индекса Лекена.

Учитывая появление новых крупных исследований и неоднозначные мнения об использовании медленнодействующих препаратов для лечения ОА, экспертами Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (**E**uropean **S**ociety for **C**linical and **E**conomic Aspects of **O**steoporosis and Osteoarthritis – ESCEO) было принято решение о подготовке собственных рекомендаций по применению медленнодействующих препаратов при ОА [38]. Все заключения основывались на использовании методики GRADE (**G**rading of **R**ecomendations **A**ssessment, **D**evelopment and **E**valuation). В соответствии с этой методикой проводилась последовательная оценка качества доказательств с учетом баланса между преимуществами (уменьшение боли, улучшение функциональных показателей) и недостатками препарата (нежелательные явления – НЯ) с последующим определением силы рекомендаций. В анализ вошли данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов с 1950 по 2007 г. Было установлено, что преимущества применения ХС перевешивали его недостатки (НЯ) и данный препарат может быть рекомендован в качестве симптоматического средства для лечения ОА.

Для оценки симптом-модифицирующего эффекта в США было проведено многоцентровое двойное слепое РКИ эффективности и безопасности ХС, ГА, целекоксиба и комбинации ХС и ГА у пациентов с ОА коленных суставов [39]. Было рандомизировано 1583 пациента с ОА коленных суставов (II–III рентгенологическая стадия) и болевым синдромом длительностью >6 мес. Пациенты принимали стандартные дозы препаратов: 1500 мг/сут ГА, 1200 мг/сут ХС, комбинацию ХС и ГА, целекоксиб 200 мг/сут или плацебо на протяжении 24 нед. Первичной коечной точкой было уменьшение боли в суставе на 20% к окончанию исследования. Авторы в целом не выявили значимого влияния ХС и ГА на показатели боли (эффект считался значимым при снижении ее интенсивности на 20%) по сравнению с плацебо. Однако комбинированное применение ХС и ГА у пациентов с умеренной и выраженной болью оказалось более эффективным по сравнению с плацебо (79,2% против 54,3% соответственно, p=0,002). Кроме того, ХС достоверно уменьшал припухлость сустава (p<0,013). Структурно-модифицирующий эффект этих препаратов выявить не удалось. В последние американские рекомендации по ведению больных ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей ХС и ГА не включены [40].

В большинстве исследований оценивался эффект ХС при ОА коленных суставов, однако имеются данные о положительном влиянии ХС при ОА суставов кистей. C. Gabay и соавт [41] провели РКИ (n=162), включавшее пациентов с манифестным ОА суставов кистей. Участники исследования на протяжении 6 мес получали либо 800 мг ХС (n=80), либо плацебо (n=82). При анализе данных выявлено, что в группе ХС отмечались более выраженное снижение интенсивности боли (общая оценка пациентом) по сравнению с плацебо (различия по ВАШ -8,7 мм, p=0,016), лучшие показатели функционального статуса (различия по FIHOA=-2,14; p=0,008) и меньшая продолжительность утренней скованности. Потребность в приеме ацетаминофена, частота НЯ в группах не различались.

Таким образом, в большинстве исследований, хотя и не во всех, обнаружено влияние ХС на основные клинические проявления ОА. Требуются дальнейшие исследования, которые смогли бы точнее оценить этот эффект ХС и, возможно, выделить группы пациентов с ОА, имеющих наибольший потенциал для проявления симптоматического эффекта препарата.

Структурно-модифицирующий эффект. Этот эффект ХС изучался в нескольких РКИ. Оценивалось влияние ХС на динамику рентгенологического сужения суставной щели, являющуюся косвенным маркером поражения суставного хряща при ОА. B.A. Michel и соавт. [42] провели РКИ, которое включало 300 пациентов с ОА коленных суставов, получавших на протяжении 2 лет ХС в дозе 800 мг/сут. Выявлено значимое стабилизирующее влияние ХС на ширину суставной щели. В международном РКИ (622 пациента) также обнаружено значимое протективное действие ХС на изменение ширины суставной щели у пациентов с ОА коленных суставов [43]. Для получения более полной информации в 2010 г. был проведен метаанализ, включавший 3 РКИ продолжительностью до 2 лет [44]. Авторы выявили статистически значимое, но клинически небольшое снижение скорости сужения суставной щели – 0,13 мм (95% ДИ 0,06–0,19, p=0,002), что соответствовало силе эффекта 0,23 (95% ДИ 0,11–0,35, p=0,001). Подобные результаты получены и Y.H. Lee и соавт. [45], которые провели метаанализ 6 РКИ (2 – ГА и 4 – ХС, 1502 пациента). Значимое влияние наблюдалось через 2 года терапии ХС и 3 года лечения ГА. Авторы отметили небольшой, но статистически значимый протективный эффект ГА и ХС в отношении рентгенологического прогрессирования ОА коленных суставов, составивший для ХС – 0,261 (95% ДИ 0,131–0,392, p<0,001). Интересны данные L.M. Wildi и соавт. [46], которые использовали для оценки структурно-модифицирующего эффекта ХС магнитно-резонансную томографию (МРТ). Применение МРТ позволяет получить дополнительную информацию о суставах, в том числе об объеме суставного хряща, состоянии субхондральной кости, менисков, синовиальной оболочки. При поддержке Национального института здоровья Канады было проведено годовое пилотное многоцентровое РКИ, включавшее 69 пациентов с ОА коленных суставов и признаками синовита. Пациенты получали ХС в стандартной дозе 800 мг/сут. Уже спустя 6 мес в группе принимавших ХС отмечалась меньшая потеря общего объема хряща (p=0,03), хряща в латеральных отделах (p=0,015) и в области большеберцовой кости (p=0,002), причем подобные результаты сохранялись на протяжении всего периода наблюдения. Авторы отметили также меньшую степень изменения субхондральной кости в основной группе по сравнению с контрольной. Различия достигали статистической значимости через 1 год после начала исследования и преимущественно наблюдались в латеральных отделах сустава.

Таким образом, в литературе имеются указания на структурно-модифицирующий эффект ХС при ОА. Необходимы дальнейшие исследования с использованием новейших методов для подтверждения этого эффекта и определения его клинического значения.

Безопасность. Как и вся группа медленнодействующих препаратов для лечения ОА, ХС обладает высоким профилем безопасности. Ни в одном из клинических исследований не выявлено значимых побочных эффектов, в том числе и при длительном лечении. Метаболизм ХС происходит без участия системы цитохром Р 450. Следовательно, риск возникновения побочных реакций при совместном применении ХС с другими препаратами чрезвычайно мал. Это весьма важно для пациентов старших возрастных групп, у которых отмечаются высокая коморбидность, а следовательно, и потребность в одновременном использовании большого количества лекарственных средств. Учитывая данные клинических и лабораторных исследований, EULAR рассматривает ХС в качестве одного из самых безопасных лекарственных препаратов для терапии ОА.

Таким образом, представления о патогенезе ОА постоянно расширяются, появляются новые подходы к лечению этого заболевания. ХС имеет длительную историю применения, но пока не все механизмы его действия полностью раскрыты. Результаты лабораторных и клинических исследований свидетельствуют о наличии у ХС симптоматических свойств, и главное, о возможном структурно-модифицирующем эффекте препарата. Это одно из наиболее интересных свойств ХС требует дальнейших крупномасштабных исследований. В настоящее время появились инъекционные формы ХС. В нашей стране выпускается препарат Артрадол®, содержащий ХС. Препарат производится из высококачественного сырья с использованием современных технологий. Планируется провести исследование Артрадола® в нескольких ведущих ревматологических центрах России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;326.
2. Laurence R.C., Helmic C.G., Arnet P.C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in United States. Arthr Rheum 1998;41:778–99.
3. United States Senate Committee on Health, Education, Labor and Pensions, Sub committee on aging. Centre for Disease Control. Washington, D.C.: Department of Health and Human Services, 2004.
4. Фоломеева О.М., Амирджанова В.Н., Якушева Е.О. и др. Анализ структуры XIII класса болезней. Рос ревматол 1998;1:2–7.
5. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARSI recommendations for the Management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. Osteoarthr Cartil 2010;18 (4):476–99.
6. Conte A., Volpi N., Palmieri L. et al. Biochemical and pharmacological aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. Arzneim Drug Res 1995; 45:918–25.
7. Imada K., Oka H., Kawasaki D. et al. Anti-arthritic action mechanisms of natural chondroitin sulfate in human articular chondrocytes and synovial fibroblasts. Biol Pharm Bull 2010;33(3):410–4.
8. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. J Pharm Pharmacol 2009;61(10):1271–80.
9. Rainsford K.D. Importance of pharmaceutical composition and evidence from clinical trials and pharmacological studies in determining effectiveness of chondroitin sulphate and other glycosaminoglycans: a critique. J Pharm Pharmacol 2009;61(10):1263–70.

10. Lauder R.M. Chondroitin sulfate: a complex molecule with potential impacts on a wide range of biological systems. Complement Ther Med 2009;17(1):56–62.
11. Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. Osteoarthr Cartil 2003;11(6):433–41.
12. Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. Osteoarthr Cartil 2002;10(10):768–77.
13. Ronca F., Palmieri L., Panicucci P. et al. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. Osteoarthr Cartil 1998;6 (Suppl. A):14–21.
14. Bassleer C., Rovati L., Franchimont P. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. Osteoarthr Cartil 1998;6(6):427–34.
15. Legendre F., Bauge C., Roche R. et al. Chondroitin sulfate modulation of matrix and inflammatory gene expression in IL-1beta-stimulated chondrocytes-study in hypoxic alginate bead cultures. Osteoarthr Cartil 2008;16(1):105–14.
16. Wang L., Wang J., Almqvist K.F. et al. Influence of polysulphated polysaccharides and hydrocortisone on the extracellular matrix metabolism of human articular chondrocytes in vitro. Clin Exp Rheum 2002;20(5):669–76.
17. Verbruggen G., Veys E.M. Influence of sulphated glycosaminoglycans upon proteoglycan metabolism of the synovial lining cells. Acta Rhum Belg 1977;1(12):75–92.
18. Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., Pelletier J.P. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology. W.J. Koopman, L.W. Moreland (eds). Baltimore: lippincott, Wikings W., 2005:2199–296.
19. Largo R., Roman-Blas J.A., Moreno-Rubio J. и др. Chondroitin sulfate improves synovitis in rabbits with chronic antigen-induced arthritis. Osteoarthr Cartil 2010;18(Suppl. 1):S17–S23.
20. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Abramson S.B. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. Arthr Rheum 2001;44(6):1237–47.
21. Chou M.M., Vergnolle N., McDougall J.J. et al. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1beta, matrix metalloprotease-9, and cartilage damage in arthritis. Exp Biol Med (Maywood) 2005;230(4):255–62.
22. Campo G.M., Avenoso A., Campo S. et al. Glycosaminoglycans modulate inflammation and apoptosis in LPS-treated chondrocytes. J Cell Biochem 2009;106(1):83–92.
23. Chan P.S., Caron J.P., Rosa G.J. et al. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. Osteoarthr Cartil 2005;13(5):387–94.
24. Cho S.Y., Sim J.S., Jeong C.S. et al. Effects of low molecular weight chondroitin sulfate on type II collagen-induced arthritis in DBA/1J mice. Biol Pharm Bull 2004;27(1):47–51.
25. Knäuper V., Lopez-Otin C., Smith B. et al. Biochemical characterization of human collagenase-3. J Biol Chem 1996;271(3):1544–50.
26. Holzmann J., Brandl N., Zemann A. et al. Assorted effects of TGFbeta and chondroitin sulfate on p38 and ERK1/2 activation levels in human articular chondrocytes stimulated with LPS. Osteoarthr Cartil 2006;14:519–25.
27. Monfort J., Nacher M., Montell E. et al. Chondroitin sulfate and Hyaluronic acid (500–730 kDa) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. Drugs Exp Clin Res 2005;31:71–6.
28. Campo G.M., Avenoso A., Campo S. et al. Antioxidant activity of chondroitin sulfate. Adv Pharmacol 2006;53:417–31.
29. Campo G.M., Avenoso A., Campo S. et al. Chondroitin sulfate: antioxidant properties and beneficial effects. Mini Rev Med Chem 2006;6(12):1311–20.
30. Jomphe C., Gabriac M., Hale T.M. et al. Chondroitin sulfate inhibits the nuclear translocation of nuclear factor-kappa B in interleukin-1beta-stimulated chondrocytes. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2008;102:59–65.
31. Caraglia M., Beninati S.D., Alessandro A.M. et al. Alternative therapy of earth elements increases the chondroprotective effects of chondroitin sulfate in mice. Exp Mol Med 2005;37:476–81.
32. Vallieres M., du Souich P. Modulation of inflammation by chondroitin sulfate. Osteoarthr Cartil 2010;18 (Suppl. 1):S1–S6.
33. Möller I., Perez M., Monfort J. et al. Effectiveness of chondroitin sulfate in patients with concomitant knee osteoarthritis and psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Osteoarthr Cartil 2010;18 (Suppl 1):S32–S40.
34. Kwan Tat S., Pelletier J.P., Lajeunesse D. et al. The differential expression of osteoprotegerin (OPG) and receptor of nuclear factor kB ligand (RANKL) in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts is an indicator of the metabolic state of these disease cell. Clin Exp Rheum. In press.
35. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K. et al. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. J Rheum 2000;27(1):205–11.
36. McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P. et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA 2000;283(11):1469–75.
37. Bana G., Jamard B., Verrouil E. et al. Chondroitin sulfate in the management of hip and knee OA: an overview. Adv Pharmacol 2006;53:507–22.
38. Bruyere O., Burlet N., Delmas P.D. et al. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. BMC Musculoskelet Dis 2008;9:165.
39. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med 2006;354(8):795–808.
40. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American college of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip and Knee. Arthr Car Res 2012;64(4):465–74.
41. Gabay C., Medinger-Sadowski C., Gascon D. et al. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. Arthr Rheum 2011;63(11):3383–91.
42. Michel B.A., Stucki G., Frey D. et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. Arthr Rheum 2005;52(3):779–86.
43. Kahan A., Uebelhart D., de Vathaire F. et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthr Rheum 2009;60(2):524–33.
44. Hochberg M.C. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. Osteoarthr Cartil 2010;18 (Suppl 1):S28–S31.
45. Lee Y.H., Woo J.H., Choi S.J. et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. Rheum Int 2010;30(3):357–63.
46. Wildi L.M., Raynauld J.P., Martel-Pelletier J. et al. Chondroitin sulfate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. Ann Rheum Dis 2011;70(6):982–9.

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Важнейшие шаги в изучении остеопороза и остеоартроза

В марте 2012 г. в Бордо (Франция) прошел Европейский конгресс по остеопорозу и остеоартрозу (ECCEO), организованный Международным фондом остеопороза (IOF).

В докладе проф. Ж.-И. Режинстера (глава факультета общественного здравоохранения Университета Льежа, Бельгия, президент Европейского общества клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартроза, один из основателей Международного фонда остеопороза) «Первые результаты исследования по изменению структуры и симптоматики у пациентов с остеоартрозом коленного сустава, принимающих стронция ранелат» отражены результаты международного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, целью которого была оценка влияния, безопасности и эффективности стронция ранелата у больных остеоартрозом. В исследовании участвовал 1371 пациент с остеоартрозом коленного сустава.

Потенциал стронция ранелата в качестве препарата, улучшающего состояние суставов, был отмечен уже на стадии доклинического исследования, продемонстрировавшего, что применение стронция ранелата уменьшает деградацию хряща, замедляет прогрессирование артроза и таким образом нивелирует болевую симптоматику.

В ходе этого исследования с помощью рентгенологического контроля достоверно установлено, что у пациентов, принимающих стронция ранелат (в дозе 1 или 2 мг в день) в течение 3 лет, по сравнению с пациентами из группы плацебо заболевание не прогрессировало, значительно замедлился процесс деградации хрящевой ткани, уменьшились болевые ощущения. Также отмечены безопасность и хорошая переносимость препарата. Многообещающие результаты обнадеживают и специалистов, и больных: эффективное лечение всех проявлений остеоартроза, замедление его прогрессирования достижимы, а это означает реальную возможность надолго отложить дорогостоящее хирургическое лечение (замену сустава) или вовсе обойтись без него.

Проф. Дж. Канис (президент Международного фонда остеопороза, директор Международного центра метаболических заболеваний костей ВОЗ, Университет Шеффилда, Великобритания) остановился на экономических аспектах остеопороза. В докладе «Переломы – тяжелое бремя европейской экономики» было убедительно показано, что переломы – не только медицинская, но и серьезная экономическая проблема. Согласно данным последних исследований, расходы, связанные с переломами, исчисляются миллиардами евро. Так, в 2010 г. в странах Европейского союза они составили 39 млрд евро, 2/3 этой суммы ушло на непосредственное лечение переломов, около 11 млрд – на реабилитацию больных. По объему затрат лидируют Германия (9,3 млрд евро), Италия (7,2 млрд евро) и Великобритания (5,6 млрд евро). Дороже всего европейской экономике обходятся переломы бедра.

Расходы же на профилактику переломов значительно меньше – не более 5% от общих затрат в связи с остеопоротическими переломами, т. е. около 2 млрд евро в год. И это большое упущение. По мнению автора, единственный способ облегчить экономическое бремя, обусловленное переломами, – акцентировать внимание на профилактических мероприятиях.

Д-р М. Эдвардс (госпиталь Саутгемптона, Великобритания) представил новые результаты когортного исследования, проведенного в графстве Хертфордшир, выявившего взаимосвязь между размером и силой мышц, с одной стороны, и структурой костей, с другой. В исследовании участвовало 3000 жителей графства 1931–1939 гг. рождения. Результаты исследования указывают на важность лечения саркопении (возрастного атрофического дегенеративного изменения мускулатуры скелета, приводящего к постепенной потере мышечной массы и силы) для эффективной терапии остеопороза у пожилых людей.

Было выявлено, что риск падений, а значит, и переломов у пациентов с более сильными мышцами и, что интересно, большей скоростью ходьбы ниже, чем у их более слабых ровесников. Также у пациентов с большей мышечной массой лучше структура костей. Хотя четкой связи между силой мышц и прочностью костей не выявлено, в целом исследование свидетельствует о важности поддержания хорошей физической формы в пожилом возрасте для профилактики переломов.

ПИСЬМО РЕДАКТОРА

Что должен знать терапевт о ведении больного острым подагрическим артритом

В.Г. Барскова
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Контакты: *Виктория Георгиевна Барскова* ***barskova@irramn.ru***

Нам хотелось бы обратить внимание читателей на статью наших коллег из Иркутска М.В. Скляновой и А.Н. Калягина «Первичная медико-санитарная помощь больным подагрой», опубликованную в данном номере журнала [1]. Это первая в нашей стране работа, авторы которой, базируясь на данных опроса 50 терапевтов, показали имеющиеся заблуждения в отношении диагностики и ведения подагры. По сути эти заблуждения не отличаются от таковых во всем мире. Так, авторы отметили сложности в верификации диагноза подагры с помощью выявления кристаллов моноурата натрия (МУН). Эта проблема – отнюдь не атрибут российской действительности. Если обратиться к публикациям американских специалистов, например Health Professional Follow-Up Study, то станет ясно, что диагноз подагры во многих исследованиях верифицирован лишь у небольшого количества больных (не более 7–10%) (!) [2]. Это глобальная проблема ведения больного подагрой, и она носит двоякий характер. С одной стороны, это недооценка выявления кристаллов МУН. Многие доктора искренне полагают, что острый артрит, особенно I плюснефалангового сустава (I ПлФС), на фоне гиперурикемии (ГУ) является надежным признаком заболевания. В большинстве случаев это так. Тем не менее необходимо принимать во внимание данные исследований с более высоким доказательным уровнем. Проведение внешней валидации критериев (предварительных до сих пор!), когда 12 клинических признаков противопоставлялись выявлению кристаллов МУН, показало их чувствительность и специфичность на уровне 70–78,8% и 80–64% соответственно [3, 4]. Устраивает ли практических врачей ситуация, когда каждому 5–6-му больному будет поставлен неправильный диагноз, если они будут полагаться лишь на сочетание 6 из12 клинических критериев?

Не секрет, что при создании классификационных критериев подагры, группами контроля служили больные с ревматоидным артритом, псевдоподагрой (не уточняется, что имеется в виду: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция или артрит I ПлФС другого генеза) и септическим артритом [5]. **В группу контроля не входили больные с серонегативными артритами, остеоартрозом и т. д**. А ведь проведение дифференциальной диагностики подагры с псориатической артропатией, при которой вовлечение суставов нижних конечностей и ГУ являются обычными признаками, имеет особое значение, так как часто используется. **Все это означает, что данные критерии не годятся для проведения дифференциальной диагностики у пациентов с возможным остеоартрозом или псориатической артропатией, которые могут очень напоминать подагру (!)**.

Во-вторых, в ряде регионов нет возможности, а чаще **не налажена** работа по правильной диагностике подагры. Ведь для этого необходимо отнюдь не дорогостоящее оборудование, а лишь световой микроскоп и сертификация/тренинг. Отсюда привычка докторов полагаться только на себя и свое клиническое мышление. Что делать в данном случае? Помнить о перечисленных фактах и повысить настороженность в отношении дифференциального диагноза острых артритов. Особая настороженность нужна в отношении серонегативных артритов, в частности псориатической артропатии, а также другой микрокристаллической патологии – болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция, при которой острый артрит практически не отличим от подагрического.

Второй глобальный вопрос поднимают авторы исследования: лечить или не лечить ГУ без подагры? Когда начинать лечить ГУ при очевидной подагре или бессимптомной ГУ?

То, что 56% терапевтов не считают нужной медикаментозную коррекцию ГУ у пациента без подагры, отвечает современным подходам. 44% респондентов признают целесообразным назначение аллопуринола в данной ситуации. Обратите внимание: не коррекцию нарушений, приводящих к ГУ, не выявление ее причин, не выделение конкретных ситуаций (когда бесцельно, а когда и рационально), а огульно, глобально – «назначение». Осталось не ясным (в данной статье эта информация не приводится), те терапевты, которые желали лечить бессимптомную ГУ, также считали возможным назначение аллопуринола в острый период болезни? Авторы верно отмечают, что это ведет (практически всегда) к утяжелению артрита и негативному отношению больных к лечению аллопуринолом в дальнейшем и является типичной ошибкой при лечении подагры. Мы не задавались целью поднимать вопрос о лечении ГУ. Это отдельная тема, которую мы затронем в ближайших номерах журнала. Вопрос о терапии ГУ при подагре освящен достаточно хорошо, есть ряд разработанных показаний [6]. Самый простой способ – направить пациента к ревматологу, но не исключено, что и терапевт может назначить лечение такому пациенту при условии осведомленности о современных рекомендациях. Авторами было показано, что 10% участковых терапевтов никогда не назначают больным подагрой аллопуринол. Это, кстати, можно и не расценивать как ошибку. **При возможности это должен делать ревматолог, ведь показанием к антигиперурикемической терапии являются не собственно очевидность подагры, а особенности ее течения, симптомокомплексы, сопутствующие состояния и их лечение, пол, возраст, и др**. Гораздо большей «ошибкой» будет считать правомочным прекращение приема аллопуринола после дос-

тижения нормоурикемии (26% респондентов). На чем основано это мнение, не понятно. Но одна причина очевидна – незнание сути болезни. Ведь подагра – это метаболическая болезнь, которая стоит в одном ряду с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД). Разве есть такие рекомендации для коррекции АГ и гипергликемии? Через 4 дня уровень мочевой кислоты (МК) вновь поднимается, при этом возрастает риск развития артрита. Если врач не считает необходимой профилактику подагрического артрита, то не ясна цель назначения аллопуринола.

Что касается бессимптомной ГУ (вернее, «бесподагрической» ГУ), то ни одни рекомендации не поддерживают ее лечение, что не исключает отдельных случаев, когда это возможно. Как мы уже указали, мы готовим публикацию на эту тему, так как подобный вопрос постоянно возникает у врачей не ревматологов.

Что должен делать терапевт, наблюдая на приеме больного подагрическим артритом?

Подагрический артрит – крайне болезненный и острый, поэтому пациент, особенно впервые заболевший, не успевает «дойти» до ревматолога.

Что обычно предпринимает врач в надежде поставить диагноз в этот момент?

1. Рентгенологическое исследование воспаленного сустава.

2. Анализ сывороточного уровня МК.

Рентгенологическое исследование для диагностики ранней подагры бесполезно. Типичные признаки появляются позже, в среднем на 7–8-й год болезни, когда их диагностическое значение утеряно из-за наличия тофусов видимых локализаций. Поздние рентгенологические признаки представляют собой рентгенонегативные тофусы, которые носят название «симптом пробойника». Их наличие коррелирует с видимыми подкожными тофусами, и решающего значения они не имеют.

Уровень МК также не помогает поставить диагноз. ГУ – частый признак не только в общей популяции, но и у больных другими артритами, которые в начальных стадиях могут напоминать подагру (пирофосфатная артропатия, остеоартроз, псориатический артрит).

Основные терапевтические ошибки в острый период болезни

Ошибка	Последствие
Назначение физиотерапии (любой, кроме криотерапии)	Неэффективность, часто ухудшение симптоматики
Назначение анальгетиков	Неэффективность при иммунном воспалении
Назначение мази	Неэффективность
Назначение аллопуринола в период приступа	Ухудшение течения артрита почти в 100% случаев
Отсутствие лечения*	Выраженная болезненность артрита, что может привести к гипертоническим кризам и т. д.
Длительное лечение НПВП при отсутствии эффекта	Возникновение НЯ. Другой диагноз

Примечание. * – риск инфаркта миокарда (ИМ) возрастает при остром артрите и в течение 60 дней после его развития [7].

Единственно необходимая диагностическая процедура у больного с подозрением на подагру в момент артрита – пункция сустава и исследование синовиальной жидкости с помощью световой или поляризационной микроскопии.

В связи с остротой и болезненностью подагрического артрита основная задача в данный период – быстро и безопасно его купировать. В таблице приведены основные ошибки, которые отмечаются при ведении больных острым подагрическим артритом.

Необходимо констатировать также, что врачи до сих пор считают, что внутривенное или внутримышечное введение препаратов – самый быстрый способ воздействия на симптом, который к тому же позволяет избежать негативного влияния на желудочно-кишечный тракт. В 2000 г. ВОЗ опубликовала данные метаанализа, который показал, что способ введения (внутримышечный, или внутривенный, или ректальный, или пероральный) нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), витаминов, глюкокортикоидов (ГК) и антибиотиков не влияет на быстроту и выраженность эффекта, как и на частоту побочных эффектов, зарегистрированных для каждого класса препаратов [8]. По-видимому, свойства собственно молекулы имеют большее значение, чем форма введения. В связи с этим необходимо отдавать предпочтение препаратам, рекомендуемым для использования при острой боли.

Одним из новых препаратов для лечения острой боли, в том числе и острого подагрического приступа, является эторикоксиб 120 мг.

Приведем 5 главных причин, которые обусловливают актуальность его применения при остром подагрическом артрите.

1. Быстрота эффекта и длительность действия однократной дозы.

Для больных острым артритом едва ли ни самым важным показателем является быстрота эффекта. В ряде исследований показано, что эторикоксиб 120 мг характеризуется не только быстрым началом действия (в среднем – 24 мин до начала ощущаемой аналгезии), но и сохранением эффекта в течение 24 ч. Это крайне важный показатель для повышения комплаентности больных [9]. При изучении Кохрановской базы данных показано, что эторикокосиб имеет самое длительное время до повторного приема среди всех анализируемых препаратов (рофекоксиб, дифлунизал, оксикодон+парацетамол, люмиракоксиб, напроксен, целекоксиб, ибупрофен, диклофенак, лорноксикам, парацетамол, кодеин и их возможные комбинации) [10].

Важно помнить! Повышение максимальной дозы любого НПВП, как и сочетание с другими НПВП и парацетамолом [11], неэффективно в отношении аналгезии, однако количество нежелательных явлений (НЯ) при этом растет.

2. Высокий потенциал проникновения в спинномозговую жидкость.

Неоднократно показано на различных моделях, что воспалительные нарушения на периферии (в результате

травмы, хирургического вмешательства, артрита и др.) вызывают дизрегуляцию воспалительных простагландинов и циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2) не только в месте поражения, но и в ЦНС. Это может вносить вклад в феномен гипералгезии. Поэтому проникновение молекул НПВП в спинномозговую жидкость может приносить дополнительную пользу для купирования болевых ощущений. Среди проанализированных селективных НПВП (вальдекоксиб, рофекоксиб и целекоксиб) эторикоксиб обладает наибольшим потенциалом проникновения в спинномозговую жидкость, и через 2 ч определяется самая высокая концентрация его молекул [12].

3. Количество больных, которых нужно пролечить препаратом для достижения 50% уменьшения боли в течение 4–6 ч у одного пациента.

NNT (number needed to treat – число больных, которых необходимо пролечить) является популярным показателем эффективности лечебных мероприятий. На основании NNT легко сравнивать различные препараты. NNT наиболее информативен в том случае, если его рассчитывают на основании результатов систематизированных обзоров рандомизированных контролируемых исследований, так как в подобных обзорах анализируются вся доступная информация и большое число больных. NNT – это лишь один из показателей, который учитывают при выборе препарата [13]. Существует еще много других факторов, в том числе риск НЯ, стоимость и т.п.

Эторикоксиб 120 мг по данному показателю недостоверно уступает только эторикоксибу в более высокой дозе (180–240 мг) и сочетанию оксикодона 10 мг и парацетамола 1000 мг. Этот показатель составил <2 больных. NNT для остальных препаратов, которые вошли в данный анализ, не превышал таковой эторикоксиба 120 мг [10].

4. Риск кардиоваскулярных катастроф.

Известно, что риск смерти от любой причины у больных с подагрическим артритом (особенно старше 66 лет) высокий, независимо от наличия кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ) и проводимого лечения. При этом риск развития ИМ высок в течение 60 дней. Интересным представляется исследование американских авторов, которые показали, что риск смерти от любой причины у больных, обратившихся в пункт скорой помощи с острым подагрическим артритом, высокий, чего не наблюдается в госпиталях [7]. Возможно, данный факт обусловлен степенью контроля за пациентом и риском КВЗ.

Представляется крайне важным учет риска возникновения НЯ при приеме НПВП. Один из последних метаанализов кардиоваскулярных рисков объединил 31 исследование, 116 429 больных и более чем 115 000 человеко-лет наблюдения [14]. Проанализированы следующие препараты: эторикоксиб, диклофенак, напроксен, целекоксиб, люмиракоксиб, ибупрофен, рофекоксиб и плацебо. Доказательная база, достаточная для включения в данный метаанализ, для других препаратов отсутствовала. В итоге все препараты находились в зоне повышенного риска развития различных КВЗ. Риск развития ИМ при приеме эторикоксиба был невысоким и не превосходил таковой диклофенака и напроксена.

5. Безопасность у больных подагрой.

Было проведено 2 двойных слепых, рандомизированных, 7-дневных контролируемых исследования, в которых сравнивали эторикоксиб и индометацин у пациентов с атакой острого подагрического артрита [15, 16]. В первое исследование вошло 150 пациентов (11 стран), во второе – 189 (8 стран). Сравнивали следующие дозы: эторикоксиб 120 мг 1 раз в день или индометацин 50 мг 3 раза в день. Эффективность препаратов была одинаковой, однако НЯ, связанные с приемом препарата, отмечались в 2 раза чаще у больных, получавших индометацин, по сравнению с леченными эторикоксибом. Отмена препарата также чаще наблюдалась в группе индометацина.

Учитывая эти данные, представляется рациональным использовать эторикоксиб 120 мг для купирования острого подагрического артрита.

Применение ГК при остром подагрическом артрите

Внутрисуставное введение ГК при подагрическом артрите в амбулаторном режиме – хорошо известный подход, рекомендуемый EULAR. Однако хотелось бы напомнить, что применение ГК у больных подагрой может вызвать ряд НЯ, причем видимые осложнения (например, гиперемия лица) не так опасны, как те, что мы не диагностируем при поликлиническом приеме. Так, в нашем исследовании было показано, что подъем уровня артериального давления (АД), глюкозы и липидов – нередкое явление у больных подагрой, при этом у каждого 5-го пациента развивается бессимптомная ишемия миокарда [17, 18]. Таким образом, назначение амбулаторным больным ГК в любом виде требует тщательного мониторинга.

Основные последствия бесконтрольного применения ГК:

- возникновение метаболических нарушений и усугубление имеющихся (АД, СД 2-го типа, дислипидемии), развитие остеопороза;
- снижение эффективности терапии, через 1 год ГК сопоставимы по действию с НПВП;
- развитие надпочечниковой недостаточности при отмене лечения;
- рост подкожных тофусов при длительном применении.

Колхицин

В настоящее время в России колхицин практически не доступен. Однако больные могут привозить его из других стран. Поэтому необходимо знать, что принятые ранее схемы лечения (до развития диареи) сегодня неактуальны. Показано, что низкие дозы колхицина вполне достаточны для достижения хорошего результата, а вот побочные эффекты – дозозависимы.

Общие рекомендации для больного с острым подагрическим артритом:

- исключить употребление алкоголя во время приступа (алкоголь продлевает приступ, вступает в нежелательное взаимодействие с лекарствами);
- пить больше жидкости (зеленый чай, минеральная вода, ягодные несладкие морсы);
- соблюдать домашний режим (из-за выраженной боли может подниматься АД);
- придерживаться строгой диеты;
- не ждать саморазрешения приступа, начинать эффективную терапию.

Зачем направлять больного подагрой к ревматологу?

- достоверный диагноз ревматических болезней может поставить только ревматолог;

• лечение хронического подагрического артрита должно проводиться в стационаре ревматологического отделения;

• подбор антигиперурикемической терапии возможен только при участии специалиста-ревматолога.

Лечение сопутствующих состояний

Известно, что подагра отличается выраженной коморбидностью, поэтому терапевтам необходимо учитывать влияние некоторых препаратов на уровень МК. Основная проблема, которую врач решает практически ежедневно, – это применение диуретиков при подагре и/или ГУ.

Важно знать!

1. Все диуретики способствуют повышению уровня МК.

2. Диуретики, назначенные по жизненным показаниям (сердечная недостаточность), у больных подагрой необходимо компенсировать приемом аллопуринола, поэтому пациента следует направить к ревматологу для титрования дозы.

3. Если у больного неосложненная АГ, то желательно отменить диуретики. Если с помощью других групп препаратов не удается достичь целевого уровня АД, то требуются совместное ведение больного с ревматологом и подбор дозы аллопуринола.

Практически такая же тактика лечения антикоагулянтами, которые также способствуют повышению уровня МК. Но здесь необходимо помнить, что **аллопуринол может усиливать действие антикоагулянтов**, впрочем, подобный эффект может быть отмечен при сочетании со многими препаратами (см. инструкцию), в том числе с НПВП. В связи с этим необходим тщательный контроль международного нормализованного отношения – МНО.

Назначение препаратов, способствующих выведению МК (лозартан, метформин, фенофибрат, витамин С), должно проводиться в соответствии с показаниями к их применению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Склянова М.В., Калягин А.Н. Первичная медико-санитарная помощь больным подагрой. Совр ревматол 2012;3:52–5.
2. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W. et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. Lancet 2004;363 (9417):1277–81.
3. Janssens H.J., Janssen M., van de Lisdonk E.H. et al. Limited validity of the American College of Rheumatology criteria for classifying patients with gout in primary care. Ann Rheum Dis 2010;69(6):1255–6.
4. Malik A., Schumacher H.R., Dinnella J.E. et al. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. Clin Rheum 2009;15(1):22–4.
5. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthr Rheum 1977;20(3):895–900.
6. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006;65(10):1312–24.
7. Thanassoulis G., Brophy J.M., Richard H. et al. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. Arch Int Med 2010;170(15):1358–64.
8. Reeler A.V. Anthropological perspectives on injections: a review. Bull WHO 2000;78(1):135–43.
9. Malmstrom K., Sapre A., Couglin H. et al. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. Clin Ther 2004;26(5):667–79.
10. Moore R.A., Derry S., McQuay H.J. et al. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2011;(9):CD008659.
11. 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;70(9):1534–41.
12. Renner B., Zacher J., Buvanendran A. et al. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery – a pilot study. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2010;381(2):127–36.
13. Moore A., McQuay H. Numbers needed to treat derived from meta analysis. NNT is a tool, to be used appropriately. BMJ 1999;319(7218):1200.
14. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ 2011;342:7086.
15. Schumacher H.R. Jr., Boice J.A., Daikh D.I. et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. BMJ 2002;324(7352):1488–92.
16. Rubin B.R. et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. Arthr Rheum 2004;50:598–606.
17. Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А. и др. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных с затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть I: предикторы эффективности терапии. Науч-практич ревматол 2008;3:62–7.
18. Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А. и др. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных с затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть II: сравнение эффективности различных лекарственных форм. Науч-практич ревматол 2008;5:72–5.

ЮБИЛЕЙ

Поздравляем Татьяну Андреевну Шелепину

10 июля 2012 г. – юбилей у Татьяны Андреевны Шелепиной, видного российского ученого, ревматолога-ортопеда, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника лаборатории ревматических заболеваний у детей с реабилитационной группой.

Т.А. Шелепина внесла большой вклад в создание научных основ реабилитации при ревматических болезнях детского возраста. После окончания в 1967 г. I Московского медицинского института им. И.М. Сеченова она начала профессиональную деятельность в качестве детского хирурга-ортопеда в Центральном институте травматологии и ортопедии – легендарном ЦИТО. Работая под руководством крупнейшего детского травматолога-ортопеда проф. В.Д. Дедовой, молодой врач впервые столкнулась с ревматическими заболеваниями и их тяжелыми последствиями у маленьких пациентов. Тогда в ЦИТО интенсивно занимались проблемой лечения хронических артритов у детей с применением хирургической синовэктомии. В условиях несовершенства фармакотерапии это было очень важным и интересным направлением. С помощью этой методики удалось значительно улучшить качество жизни и предотвратить инвалидизацию многих пациентов.

В те годы началось бурное развитие иммунологии, достижения которой оказывали все возрастающее влияние буквально на все отрасли медицины, включая ортопедию. Под руководством проф. В.И. Говалло – видного российского иммунолога, ученика нобелевского лауреата проф. Ж. Доссе – Т.А. Шелепина начала изучение иммунологических аспектов гистосовместимости. Итогом этой работы стала кандидатская диссертация «Распределение HLA-антигенов среди популяции Московской области».

В детской ортопедической клинике ЦИТО Т.А. Шелепина постоянно наблюдала детей с хроническими артритами и нередко неутешительными результатами лечения и тяжелой инвалидизацией. Стремление помочь им вернуться к нормальной жизни, ощутить радость движения побудило Татьяну Андреевну заняться вопросами восстановительного лечения при ювенильных артритах (ЮА). В 1990 г. акад. В.А. Насонова пригласила Т.А. Шелепину на работу в Институт ревматологии на должность старшего научного сотрудника (с января 2000 г. Татьяна Андреевна – ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста). К тому времени вопросы консервативного ортопедического лечения ревматических заболеваний были разработаны недостаточно. Особенно это касалось методов реабилитации при тяжелых воспалительных заболеваниях суставов у детей. Ведущие учреждения страны располагали весьма скромными возможностями реабилитационно-восстановительного лечения при ЮА. Было много неясного в закономерностях формирования тех или иных ортопедических осложнений при разных вариантах ЮА, отсутствовала научная база для применения этих методик. В те годы среди детских ревматологов страны господствовало мнение, что начинать занятия лечебной физкультурой и использование других восстановительных методик следует только после купирования активности воспалительного процесса в суставах.

В детской клинике Института ревматологии при активном участии Т.А. Шелепиной была создана реабилитационная группа. Были изучены особенности ортопедических осложнений и вызываемые ими функциональные нарушения при различных вариантах ЮА – системном, поли- и моноолигоартикулярном. Важнейшим положением, разработанным Т.А. Шелепиной и ее учениками, явилось раннее начало реабилитационных мероприятий – практически в первые дни после поступления пациента в клинику, еще до полного купирования активности воспаления. Т.А. Шелепиной удалось убедительно доказать, что использование подобных принципов не только не вызывает ухудшения состояния пациента, но наоборот, позволяет существенно улучшить результаты лечения и во многих случаях сохранить функцию суставов, предотвратить инвалидизацию ребенка. Сейчас в России это новаторское положение стало общепринятым.

Т.А. Шелепина стремилась внедрять лучшие мировые достижения детской реабилитационной медицины в практику работы детских ревматологов России, в частности детского отделения Института ревматологии, в котором эти методики проходили первые испытания и адаптацию к российским условиям. Она тесно сотрудничала с одной из ведущих педиатрических ревматологических клиник Европы, расположенной в Гармиш-Партенкирхене (Германия), в которой была мощная реабилитационная служба.

Под руководством Т.А. Шелепиной были защищены две кандидатские диссертации, посвященные консервативной коррекции сгибательной контрактуры и реабилитационному лечению при поражении суставов кисти у детей. Нет необходимости говорить об огромном значении и актуальности этих тем. В том, что многие российские дети с ЮА сохранили удовлетворительный функциональный статус, позволяющий вести нормальный образ жизни, немалая заслуга Т.А. Шелепиной.

Исследования в области реабилитации легли в основу докторской диссертации Т.А. Шелепиной «Консервативная коррекция функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата больных ювенильным артритом (ЮРА и ЮХА)», которую она успешно защитила в 2002 г. Этот фундаментальный труд и сегодня может служить ценным пособием по реабилитации при ревматических заболеваний у детей, а также источником новых идей для молодых ученых, желающих посвятить себя данному направлению.

Благодаря усилиям Т.А. Шелепиной и ее сотрудников детское отделение Института ревматологии РАМН стало лидером в вопросах оказания реабилитационной помощи детям с ревматическими заболеваниями в России. Т.А. Шелепина работала в тесном контакте с врачами ортопедо-хирургического отделения: проф. В.П. Павловым, канд. мед. наук Т.М. Павленко и др. Среди ортопедов и реабилитологов института Т.А. Шелепина пользуется неизменным авторитетом и уважением, не случайно наряду с работой в детском отделении она в течение ряда лет возглавляла отделение физиотерапии и реабилитации.

Будучи по первой специальности хирургом-ортопедом, Татьяна Андреевна как никто другой понимала важность оперативного этапа в коррекции суставных деформаций и контрактур у детей с артритами. Совместно со специалистами Детской городской больницы №19 им. Т.С. Зацепина она разрабатывала показания и противопоказания к хирургическому лечению детей с ЮА.

Цель реабилитации – не только восстановление и поддержание удовлетворительной функции суставов, но и максимально полное восстановление нормальной жизни ребенка с хроническим артритом. А это невозможно без адекватной коррекции психологических проблем, порождаемых хроническим заболеванием, постоянным ощущением боли, оторванности от семьи и друзей в связи с необходимостью повторных госпитализаций.

Т.А. Шелепина пристально изучает психологические изменения у детей с ревматическими заболеваниями и возможности их коррекции, а также полноценного обучения и социальной адаптации. Она инициировала работу в таком актуальном направлении, как оценка качества жизни пациентов с ЮА. Каждое утро сотрудники детского отделения видят Татьяну Андреевну, беседующую с очередным маленьким пациентом, который всегда проникается доверием к этому чуткому и доброму доктору. Результатом такой работы стало создание психологической службы в составе детского отделения института.

Много внимания уделяет Татьяна Андреевна и вопросам санаторно-курортного лечения своих пациентов. В том, что этот вид помощи становится все доступнее для больных ЮА, тоже ее заслуга.

Т.А. Шелепина всегда готова поделиться своими профессиональными знаниями и наработками. Многие годы она совмещала работу в детском отделении института с преподаванием на кафедре детской ревматологии ФППО ММА им. И.М. Сеченова, где занимала должность профессора.

Т.А. Шелепина – постоянный участник съездов и конференций, посвященных вопросам детской ревматологии в нашей стране и за рубежом. Ее выступления пользуются неизменным успехом. Она – автор многочисленных статей в отечественных и зарубежных изданиях.

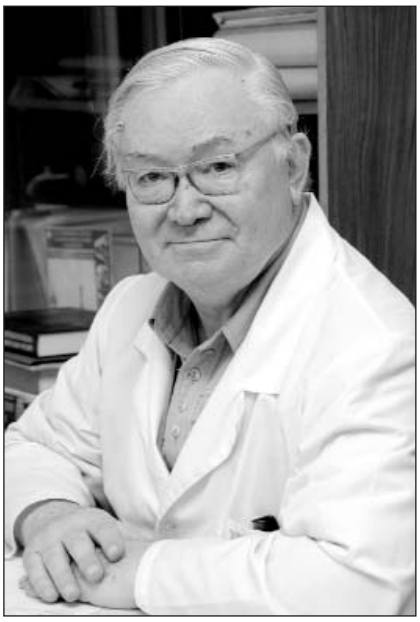
Все, кто работают с Т.А. Шелепиной, знают, что она не только прекрасный врач и ученый, но и замечательный доброжелательный человек, друг и наставник, способный поддержать коллегу в тяжелую минуту, а если надо, взять ответственность на себя. Татьяну Андреевну отличают глубокая внутренняя культура, великолепное знание литературы, любовь к классической музыке. Ее удивительное чувство юмора известно всем сотрудникам детского отделения.

Свой юбилей Татьяна Андреевна встречает в расцвете профессионального мастерства, полная сил, замыслов и энергии.

Коллектив ФГБУ «НИИР» РАМН поздравляет дорогую Татьяну Андреевну с замечательным юбилеем и желает ей счастья и благополучия, крепкого здоровья и еще многих лет успешной работы на благо маленьких пациентов и российской ревматологии.

ЮБИЛЕЙ

Юрий Аркадьевич Горяев (к 80-летию со дня рождения)



В июле отметил 80-летний юбилей Юрий Аркадьевич Горяев – основатель Иркутской научной школы ревматологов, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации и Монголии, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней (1971–2011 гг.) и почетный профессор Иркутского государственного медицинского университета (ИГМУ), почетный член Ассоциации ревматологов России.

Юрий Аркадьевич родился 19 июля 1932 г. в Иркутске. В 1957 г. с отличием окончил лечебный факультет Иркутского государственного медицинского института (ИГМИ), в котором продолжает трудиться по сей день. В 1965 г. под руководством акад. АМН СССР К.Р. Седова он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Эпидемиология ревматизма в Иркутской области», а в 1972 г. – докторскую диссертацию «Эпидемиологические аспекты возникновения и развития ревматизма», в которой одним из первых в СССР использовал методику эпидемиологического исследования неинфекционного заболевания.

В 1957–1971 гг. – Ю.А. Горяев ассистент кафедры госпитальной терапии ИГМИ, куратор кардиоревматологического центра, в 1971–2011 гг. – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, а в 1986–1987 гг. – одновременно заведующий кафедрой терапии №1. С 1972 по 1983 г. Юрий Аркадьевич был проректором по учебно-воспитательной работе ИГМИ.

Научные работы Ю.А. Горяева посвящены в основном эпидемиологии, разработке диагностических критериев, профилактике и реабилитации больных ревматическими заболеваниями (ревматизм, анкилозирующий спондилоартрит, реактивные артриты, остеоартроз, синдром гипермобильности суставов и др.). Он впервые применил проспективный и когортный методы при эпидемиологическом исследовании ревматизма.

Ю.А. Горяев – автор более 460 научных работ, в том числе 4 монографий, редактор более 25 сборников научных, учебных и методических работ, 10 методических рекомендаций для врачей по итогам научных исследований. Под руководством Юрия Аркадьевича защищено 3 докторских и 23 кандидатских диссертаций. Он неизменный участник международных конгрессов и симпозиумов по ревматологии.

Ю.А. Горяев – организатор ревматологической службы Иркутска, при его непосредственном участии открыты городские ревматологическое и инфарктное отделения в Клинической больнице №1. Он ведет курсы повышения квалификации по ревматологии для врачей, электив «Ревматология» для студентов старших курсов ИГМУ, одноименный цикл для интернов и ординаторов.

Юрий Аркадьевич являлся членом проблемной комиссии АМН СССР и Министерства здравоохранения РСФСР «Ревматология», членом редакционного совета журнала «Ревматология» и редколлегии «Сибирского медицинского журнала», членом координационного учебно-методического совета по внутренним болезням Министерства здравоохранения РСФСР, президентом Иркутского отделения Ассоциации ревматологов России, председателем методического совета лечебного факультета, председателем проблемной комиссии ИГМУ «Внутренние болезни и общая врачебная практика», председателем совета трудового коллектива ИГМУ.

Ю.А. Горяев награжден знаком «Отличник высшей школы», орденом «Знак Почета» (1986), медалью им. С.П. Боткина (1984), многими почетными грамотами и званиями. По решению ученого совета университета биография Ю.А. Горяева издана в виде монографии «Почетный профессор», а его портрет украшает галерею ученого совета.

Свой юбилей Юрий Аркадьевич встречает полным творческих идей и планов, он по-прежнему много сил отдает работе в качестве профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней, заместителя председателя центрального координационно-методического совета университета, члена диссертационных советов при ИГМУ и Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, члена редакционного совета «Альманаха сестринского дела».

Искренне желаем Юрию Аркадьевичу крепкого здоровья, долголетия и новых творческих достижений в любимой ревматологической науке!

Сотрудники ИГМИ, ИГМУ,
редколлегия журнала «Современная ревматология»

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СОКРАЩЕНИЯ НАИБОЛЕЕ УПОТРЕБИТЕЛЬНЫХ ТЕРМИНОВ

ACR (American College of Rheumatology) – Американская коллегия ревматологов
CD (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки
CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) – детский опросник оценки состояния здоровья
DAS (disease activity score) – индекс активности болезни
DAS 28 – модифицированный индекс DAS
EULAR (European League Against Rheumatism) – Европейская антиревматическая лига
HAQ (Health Assessment Questionnaire) – опросник оценки состояния здоровья
Hb – гемоглобин
Hct – гематокрит
HLA (human leukocyte antigene) – человеческий лейкоцитарный антиген гистосовместимости
HLA DR – человеческий лейкоцитарный антиген гистосовместимости DR
ICAM – межклеточная молекула адгезии
Ig – иммуноглобулин
ILAR (International League of Association for Rheumatology) – Международная лига ревматологических ассоциаций
M – средняя
MALT (mucosa associated lymphoid tissue) – слизисто-связанная лимфоидная ткань
SD – стандартное отклонение
SDAI (Simple Disease Activity Index) – упрощенный индекс активности болезни
CDAI (Clinical Disease Activity Index) – клинический индекс активности болезни
SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) – индекс активности системной красной волчанки
VCAM – сосудистая молекула клеточной адгезии

АБЦ – абатацепт
АВРЗ – аутоиммунные воспалительные ревматические заболевания
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АДА – адалимумаб
АКА – антикератиновые антитела
аКЛ – антитела к кардиолипину
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину
АН – асептический некроз
Анти-Scl-70 – антитела к топоизомеразе I
АНФ – антинуклеарный фактор
АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АО – альвеолярный объем
АПК – антигенпредставляющая клетка
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АС – анкилозирующий спондилит
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АТ – антитело
АФА – антифилаггриновые антитела
АФЛА – антифосфолипидные антитела
АФС – антифосфолипидный синдром
АЦА – антицентромерные антитела
АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
ББ – болезнь Бехчета
БК – болезнь Крона
БПВП – базисные противовоспалительные препараты
БСВ – болезнь Стилла взрослых
БШ – болезнь Шегрена
БФ – бисфосфонаты
ВА – волчаночный антикоагулянт
ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ВБ – воспалительная боль
ВБС – воспалительная боль в спине
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
вчСРБ – С-реактивный белок, определяемый высокочувствительным методом
ГА – гонартроз
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ГГТП – γ-глутамилтранспептидаза
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГК – глюкокортикоиды
ГЛМ – голимумаб
ГУ– гиперурикемия
ГХ – гидроксихлорохин
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Да – дальтон
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДБСТ – диффузные болезни соединительной ткани
ДГФР – дигидрофолатредуктаза
ДИ – доверительный интервал
ДМ – дерматомиозит
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОС – дистальные отделы стоп
ДСЛ – диффузионная способность легких
дССД – диффузная форма системной склеродермии
ЕК – естественные киллеры
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗПС – запястно-пястный сустав
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИЛ – интерлейкин
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ИНФ – инфликсимаб
ИФ γ – интерферон γ
ИР – суставной индекс Ричи (Ritchie)
ИФА – иммуноферментный анализ
ИФМ – иммуноферментный метод
КВЗ – кардиоваскулярные заболевания
КВР – кардиоваскулярный риск
КИМ – комплекс интима–медиа
КПС – крестцово-подвздошное сочленение
КТ – компьютерная томография
КТВР – компьютерная томография высокого разрешения
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛЗС – лучезапястный сустав
ЛЛС – лучелоктевой сустав
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СОКРАЩЕНИЯ НАИБОЛЕЕ УПОТРЕБИТЕЛЬНЫХ ТЕРМИНОВ

ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
лССД – лимитированная форма системной склеродермии
МА – молекулы адгезии
Me – медиана
МЗС – межзапястные суставы
МК – мочевая кислота
МКА – моноклональные антитела
МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ММП – матриксные металлопротеиназы
МП – метилпреднизолон
МПД – межпозвонковый диск
МПК – минеральная плотность кости
МПС – мочеполовая система
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
МСЖ – малая слюнная железа
МТ – метотрексат
МУН – моноурат натрия
МФ – макрофаг
НДА – недифференцированный артрит
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НРИФ – непрямая реакция иммунофлюоресценции
НХЛ – неходжкинская лимфома
НЧС – нижняя часть спины
НЯ – нежелательные явления
НЯК – неспецифический язвенный колит
ОА – остеоартроз
ОЕЛ – общая емкость легких
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ООЛ – остаточный объем легких
ОП – остеопороз
ОР – относительный риск
ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция
ОСЗП – общая оценка состояния здоровья пациентом
ОУСЖ – околоушная слюнная железа
ОФВ – объем форсированного выдоха
ОФ – остеофиты
ПГ – простагландин
ПЗ – преднизолон
ПЗВД – поток-зависимая вазодилатация
ПК – периферическая кровь
ПМ – полимиозит
ПНЧСЖ – поднижнечелюстная слюнная железа
ПсА – псориатический артрит
ПТ – пульс-терапия
ПФ – плазмаферез
ПлФС – плюснефаланговый сустав
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РА – ревматоидный артрит
РАМН – Российская академия медицинских наук
РВ – ревматоидный васкулит
РеА – реактивный артрит
РЗ – ревматические заболевания
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
РНК – рибонуклеиновая кислота
РПКИ – рандомизированное плацебоконтролируемое исследование
РРА – ранний ревматоидный артрит
РСЩ – рентгеновская суставная щель
РТМ – ритуксимаб
РФ – ревматоидный фактор
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СЖ– синовиальная жидкость
СЗК – синдром запястного канала
СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани
СКВ – системная красная волчанка
СКК – сухой кератоконъюнктивит
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМЖ – спинномозговая жидкость
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПА – спондилоартропатии
СРБ – С-реактивный белок
СС – сульфасалазин
ССД – системная склеродермия
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СШ – синдром Шёгрена
СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста
ТГ – триглицериды
ТКР – Т-клеточный рецептор
ТФР – тромбоцитарный фактор роста
ТЦЗ – тоцилизумаб
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ – ультразвуковое исследование
УЭ – узловатая эритема
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФК – функциональный класс
ФЛТ – функциональные легочные тесты
ФН – функциональная недостаточность
ФНО α – фактор некроза опухоли α
ФР – фактор риска
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХПП – хронический паренхиматозный паротит
ХС – холестерин
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС – центральная нервная система
ЦОГ – циклооксигеназа
ЦСА – циклоспорин А
ЦФ – циклофосфан
ЧБС – число болезненных суставов
ЧВС – число воспаленных суставов
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ЭТЦ – этанерцепт
ЮА – ювенильный артрит
ЮАС – ювенильный анкилозирующий спондилит
ЮИА – ювенильный идиопатический артрит
ЮПА – ювенильный псориатический артрит
ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит
ЮХА – ювенильный хронический артрит