

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Д.Е. Каратеев, *д.м.н., Москва, Россия*

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, *к.м.н., Москва, Россия*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

SCIENTIFIC SUPERVISOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

Executive Secretary

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

CO-EDITORS

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

ASSOCIATE EDITORS

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

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

Предпечатная подготовка ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

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

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

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

ПИ № ФС 77-28 869 от 25 июля 2007 г.

Подписной индекс в каталоге «Почта России»: **70678**

3'14

Современная
ревматология,
2014, №3, 1–88

Отпечатано
в типографии
«Деком»

Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Насонов Е.Л.

Прогресс ревматологии в начале XXI века	4
---	---

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

*Sarah Ringold, Pamela F. Weiss, Timothy Beukelman, Esi Morgan DeWitt,
Norman T. Powitz, Yukiko Kimura, Ronald M. Laxer, Daniel J. Lovell,
Peter A. Nigrovic, Angela Byun Robinson, Richard K. Vehe*

Пересмотр рекомендаций Американской коллегии ревматологов-2011 по лечению ювенильного идиопатического артрита (2013 г.). Рекомендации по медикаментозному лечению детей с системным ювенильным идиопатическим артритом и скринингу туберкулезной инфекции у детей, получающих биологическую терапию	9
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Кондратьева Л.В., Панафидина Т.А., Герасимова Е.В.,
Горбунова Ю.Н., Попкова Т.В., Насонов Е.Л.*

Сахарный диабет и гипергликемия у больных ревматоидным артритом	23
---	----

Костик М.М., Щеплягина Л.А., Ларионова В.И.

Роль генетического полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) в патогенезе ювенильного идиопатического артрита: теоретические и практические аспекты	28
--	----

Аверкиева Ю.В., Раскина Т.А., Летаева М.В.

Боль – ведущий компонент качества жизни больных с остеопоротическими переломами бедра и подходы к ее лечению	34
--	----

Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Аксенова Т.А.

Взаимосвязь минеральной плотности костной ткани и показателей иммунного воспаления у женщин с остеопорозом в сочетании с ишемической болезнью сердца	41
--	----

Пирогова О.А., Раскина Т.А., Летаева М.В.

Низкая минеральная плотность кости как фактор риска развития остеопороза у мужчин, страдающих анкилозирующим спондилитом, и способы ее коррекции	45
--	----

Раскина Т.А., Аверкиева Ю.В.

Медико-социальные последствия и качество жизни у больных старшей возрастной группы с переломами проксимального отдела бедра	51
---	----

ОБЗОРЫ

Антелава О.А., Раденска-Лоповок С.Г., Насонов Е.Л.

Диагностические критерии идиопатических воспалительных миопатий. Проблемы их оптимизации	56
--	----

Иголкина Е.В.

Современные представления о формировании механизмов болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом. Рациональная фармакотерапия	66
--	----

Балабанова Р.М.

Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза	73
--	----

Эрдес Ш.Ф.

Возможности голимумаба в терапии анкилозирующего спондилита	77
---	----

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Дьяков И.И., Горячев Д.В.

Фармакоэкономический анализ применения биологических препаратов в лечении ревматоидного артрита	82
---	----

C O N T E N T S

LECTURES

Nasonov E.L.

Progress in rheumatology in the early 21 st century	4
--	---

CURRENT GUIDELINES: DIAGNOSIS, TREATMENT

*Sarah Ringold, Pamela F. Weiss, Timothy Beukelman, Esi Morgan DeWitt,
Norman T. Ilowite, Yukiko Kimura, Ronald M. Laxer, Daniel J. Lovell,
Peter A. Nigrovic, Angela Byun Robinson, Richard K. Vehe*

2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications	9
--	---

ORIGINAL STUDIES

*Kondratyeva L.V., Panafidina T.A., Gerasimova E.V.,
Gorbunova Yu.N., Popkova T.V., Nasonov E.L.*

Diabetes mellitus and hyperglycemia in patients with rheumatoid arthritis	23
---	----

Kostik M.M., Sheplyagina L.A., Larionova V.I.

Role of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis: Theoretical and practical aspects	28
---	----

Averkiewa Yu.V., Raskina T.A., Letaeva M.V.

Pain is a leading component of quality of life in patients with osteoporotic femoral fractures and approaches to its treatment	34
---	----

Tsarenok S.Yu., Gorbunov V.V., Aksenova T.A.

Relationship between bone mineral density and immune inflammatory parameters in women with osteoporosis concurrent with coronary heart diseases	41
--	----

Pirogova O.A., Raskina T.A., Letaeva M.V.

Low bone mineral density as a risk factor for osteoporosis and ways of its correction in male patients with ankylosing spondylosis	45
---	----

Raskina T.A., Averkiewa Yu.V.

Sociomedical sequels and quality of life in patients of old age group with proximal femoral fractures	51
---	----

REVIEWS

Antelava O.A., Radenska-Lopovok S.G., Nasonov E.L.

Diagnostic criteria for idiopathic inflammatory myopathies. Problems of their optimization	56
--	----

Igolkina E.V.

Current views of the development of pain syndrome mechanisms in patients with osteoarthritis. Rational pharmacotherapy	66
--	----

Balabanova R.M.

Place of hyaluronic acid preparations in therapy for osteoarthritis	73
---	----

Erdes Sh.F.

The abilities of golimumab in the therapy of ankylosing spondylitis	77
---	----

PHARMACOECONOMICS

Dyakov I.I., Goryachev D.V.

Pharmacoeconomic analysis of using biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis	82
---	----

Прогресс ревматологии в начале XXI века

Насонов Е.Л.

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

Ревматоидный артрит (РА), ювенильные артриты, спондилоартриты, включая псориазический артрит, системная красная волчанка (СКВ) и другие системные заболевания соединительной ткани, — наиболее тяжелые хронические иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), которыми страдает до 10% популяции. В XXI в. достигнут значительный прогресс в лечении ИВРЗ. Основой современной стратегии лечения РА — «Лечение до достижения цели» (Treat to Target — T2T) — является максимально быстрое достижение ремиссии заболевания. Основная задача лечения — улучшение качества жизни пациентов путем контроля симптомов заболевания, предотвращение деструкции и нарушения функции суставов, сохранение социальных возможностей. Важнейший путь для достижения этой цели — подавление воспаления; оценка эффективности лечения с помощью стандартизированных индексов активности заболевания и соответствующего подбора терапии. Широкое использование при РА генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в комбинации со стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) позволило существенно повысить эффективность терапии. Появился новый класс препаратов для лечения РА — низкомолекулярные химически синтезированные вещества (small molecules). Их точка приложения — тирозинкиназы, в первую очередь Янус-киназы (JAK). Прогресс в лечении СКВ и других ИВРЗ связан с созданием нового класса лекарственных препаратов — ингибиторов BlyS. Основными направлениями научных исследований российской ревматологии в ближайшие годы будут: разработка стратегии профилактики ИВРЗ; внедрение инновационных методов ранней диагностики и лечения (ГИБП, ингибиторы JAK-киназ и других сигнальных молекул), а также прогнозирования исходов наиболее тяжелых форм ИВРЗ; реализация концепции персонализированной медицины (изучение прогностических биомаркеров эффективности и безопасности «таргетной» терапии), снижение риска инфекционных осложнений, кардиоваскулярной, онкологической патологии, остеопоротических переломов и других коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания; фармакотерапия; генно-инженерные биологические препараты; базисные противовоспалительные препараты; ингибиторы JAK; ингибиторы BlyS.

Контакты: Евгений Львович Насонов; cancelar@irramn.ru

Для ссылки: Насонов Е.Л. Прогресс ревматологии в начале XXI века. Современная ревматология. 2014;(3):4–8.

Progress in rheumatology in the early 21st century

Nasonov E.L.

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

Rheumatoid arthritis (RA), juvenile arthritis, spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), and other systemic connective tissue diseases, are the most severe chronic immunoinflammatory rheumatic diseases (IIRDs) that affect as high as 10% of the population. Substantial progress has been made in the treatment of IIRDs in the 21st century. The current Treat to Target (T2T) strategy for RA is to achieve remission as soon as possible. The main treatment goal is to improve quality of life, by controlling the symptoms of the disease, by preventing joint destruction and dysfunction, and by maintaining social possibilities. The most important way to achieve this goal is to inhibit inflammation and to evaluate the efficiency of treatment, by using the standardized activity indices and by choosing the appropriate treatment option. The widespread use of biological agents in combination with standard disease-modifying antirheumatic drugs could substantially enhance therapeutic effectiveness. A new class of medicaments (chemically synthesized small molecular weight agents) to treat RA has appeared. The point of their application is tyrosine kinases, primarily Janus kinase (JAK). The new era in the treatment of SLE and other IIRDs is associated with the design of the new class of drugs P BlyS inhibitors.

In the coming years, the main lines of researches by Russian rheumatologists will be to elaborate a strategy to prevent IIRDs; to introduce innovative methods for their early diagnosis and treatment (biological agents, JAK inhibitors, and other cell signaling molecules) and for the prediction of the outcomes of the most severe forms of IIRD; to realize the concept of personified medicine (to investigate the prognostic biomarkers of the efficiency and safety of targeted therapy), to reduce the risk of infectious complications, cardiovascular diseases, cancer, osteoporotic fractures, and other comorbidities.

Key words: immunoinflammatory rheumatic diseases; pharmacotherapy; biological agents; disease-modifying antirheumatic drugs; JAK inhibitors; BlyS inhibitors.

Contact: Evgeny Lvovich Nasonov; cancelar@irramn.ru

For reference: Nasonov E.L. Progress in rheumatology in the early 21st century. Modern Rheumatology Journal. 2014;(3):4–8.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-3-4-8>

Иммуновоспалительные (аутоиммунные) заболевания относятся к числу наиболее тяжелых хронических болезней человека, их частота в популяции приближается к 10%. Самые яркие представители это класса болезней — иммуно-

воспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), поражающие взрослых и детей, в первую очередь ревматоидный артрит (РА), ювенильные артриты, спондилоартриты, включая псориазический артрит, системная красная волчанка

Л Е К Ц И Я

(СКВ) и другие системные заболевания соединительной ткани [1]. Актуальность проблемы ИВРЗ для современной медицины определяется их высокой распространенностью в популяции, трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом. Высокий риск преждевременной летальности связан не только с «тяжестью» самого аутоиммунного процесса, но и с развитием широкого спектра коморбидных состояний, среди которых кардиоваскулярные, онкологические заболевания, интерстициальное заболевание легких, остеопоротические переломы и др.

Ревматология — одна из наиболее бурно развивающихся медицинских специальностей, которая не только эффективно использует достижения науки, но и вносит свой вклад в прогресс мировой фундаментальной и клинической медицины. Такие болезни, как РА и СКВ, — наиболее тяжелые хронические заболевания человека, служат «моделями» для изучения фундаментальных механизмов патогенеза других распространенных неинфекционных заболеваний. По современным представлениям, в основе патогенеза ИВРЗ лежит сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов («дисбаланс») иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды. Фундаментальное значение в патогенезе ИВРЗ играют дефекты Т- и В-клеточной иммунорегуляции, которые приводят к синтезу «патогенных» аутоантител и «провоспалительных» цитокинов, поддерживающих воспаление и деструкцию тканевой организации человека. Особое внимание привлечено к фактору некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкину (ИЛ) 6, 1, 17, 12, 23, обладающему наиболее выраженным провоспалительным потенциалом. Это делает Т- и В-лимфоциты и перечисленные цитокины перспективными терапевтическими «мишенями» для лечения ИВРЗ [2]. Именно для лечения ИВРЗ, в первую очередь РА, в начале XXI в. специально разработано более 10 инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — моноклональные антитела и рекомбинантные белки, многие из которых успешно применяются в клинической практике во всем мире, в том числе в России [1, 2].

Проблема фармакотерапии РА приобретает общемедицинское значение, поскольку создает предпосылки для совершенствования лечения других хронических заболеваний человека, таких как атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, остеопороз, развитие которых также связано с хроническим воспалением. Применение ГИБП в комбинации со стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) позволило существенно повысить эффективность терапии РА по крайней мере в отношении ближайших исходов. Однако кардинальное улучшение прогноза связано не только с внедрением инновационных лекарственных средств, но и с совершенствованием стратегии фармакотерапии РА. Основной современной стратегии лечения РА, которая формулируется как «Лечение до достижения цели» (Treat to Target — T2T), является максимально быстрое достижение ремиссии заболевания [3–6]. Эта стратегия базируется на ранней диагностике РА, определяющей возможность инициации активной тщательно контролируемой (tight control) противовоспалительной терапии в дебюте болезни («окно возможности»). Данные недавних клинических исследований, основанных на принципах стратегии «Лечение до дос-

тижения цели», ключевым препаратом при проведении которых был метотрексат (МТ), а также открытых наблюдательных исследований и национальных регистров дополняют результаты, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). Эти данные послужили основанием для разработки новых рекомендаций EULAR по лечению РА [4, 5]. Предпосылками для реализации этой стратегии и новых рекомендаций стали создание новых классификационных критериев РА, акцентированных на ранней диагностике заболевания [7], критериев ремиссии [8], совершенствование классификации противовоспалительных препаратов для лечения РА [9]. Основные принципы стратегии «Лечение до достижения цели» при РА следующие [3]:

- лечение проводят на основании совместного решения пациента и врача-ревматолога;
- основная цель лечения — улучшение качества жизни пациента; это достигается путем контроля симптомов заболевания, предотвращения деструкции и нарушения функции суставов, сохранения социальных возможностей;
- важнейший путь для достижения этой цели — подавление воспаления; улучшению результатов лечения способствуют оценка его эффективности с помощью стандартизированных индексов активности заболевания и соответствующий подбор терапии РА.

В настоящее время стратегия «Лечение до достижения цели» включена в национальные рекомендации по лечению РА, разработанные во многих странах мира. Это послужило основанием для разработки проекта рекомендаций Ассоциации ревматологов России (АРР) по лечению РА [10].

Новые рекомендации АРР укрепили позиции МТ в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА в целом и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели» [10–12]. Важным достоинством МТ является не только высокая эффективность, но и снижение риска кардиоваскулярных осложнений [13] и общей летальности. Установлено отсутствие (или низкая частота) нежелательных лекарственных взаимодействий МТ и других препаратов, применяемых для лечения РА. Более того, МТ потенцирует эффективность ГИБП (моноклональные антитела) за счет различных механизмов, в том числе снижения их иммуногенности. Современная тактика применения МТ (быстрая эскалация дозы, прием фолиевой кислоты) и особенно применение подкожного МТ, позволяют повысить эффективность терапии на всех стадиях болезни. Создается впечатление, что «ответ» на лечение МТ может быть своеобразным «биомаркером», позволяющим оценить характер течения, а возможно, и отдаленный исход РА и необходимость назначения ГИБП. Согласно новым рекомендациям АРР:

- лечение МТ следует проводить всем пациентам с ранним РА, и вероятно, пациентам с недифференцированным артритом при высоком риске трансформации болезни в РА;
- монотерапия МТ — перспективный подход для поддержания ремиссии, индуцированной комбинированной терапией МТ и ингибиторами ФНО, и вероятно, другими ГИБП;
- раннее назначение подкожного МТ должно стать обязательным компонентом «интенсивной» стратегии лечения РА независимо от применения глюкокортикоидов (ГК), других стандартных БПВП и ГИБП;
- у пациентов с активным РА, которым потенциально показано назначение высокой дозы МТ или различных схем

Л Е К Ц И Я

комбинированной терапии, целесообразно начинать лечение не с таблетированной, а с подкожной формы МТ.

Рекомендации, касающиеся ключевого значения МТ, отражают современные тенденции развития стратегии фармакотерапии РА. Так, в США только около половины больных, которым инициировалось лечение ГИБП, принимали МТ в адекватных дозах (>15 мг/нед) и менее 5% – подкожную форму МТ [14]. Полагают, что именно оптимизация применения МТ, в первую очередь более широкое назначение его подкожной формы в эффективных дозах [15], позволит существенно улучшить результаты лечения РА в отношении как прогноза, так и снижения стоимости терапии за счет уменьшения потребности в назначении дорогостоящих ГИБП. Это особенно важно в свете данных американского регистра CORRONA (Consortium of Rheumatology Researchers of North America), материалы которого продемонстрировали высокую частоту прерывания лечения ГИБП (ингибиторы ФНО α и препараты с другим механизмом действия) при РА из-за снижения эффективности терапии [16], что в определенной степени может быть связано с применением неадекватных доз МТ.

Лечение ГИБП (как классом препаратов) следует инициировать в случае невозможности достигнуть ремиссии (через 6 мес) или отсутствия эффекта (через 3 мес) на фоне лечения МТ или другими стандартными БПВП. Отсутствие ограничений для применения всех ГИБП, зарегистрированных для лечения РА, мотивируется данными о сходной эффективности и безопасности ингибиторов ФНО α и ГИБП с другим механизмом действия – ритуксимаба (РТМ), тоцилизумаба (ТЦЗ), абатацепта (АБЦ). Все ГИБП более эффективны в комбинации с МТ, чем в виде монотерапии. Недавно получены данные о том, что именно комбинированная терапия МТ и ингибиторами ФНО (этанерцепт) позволяет снизить потребность в протезировании крупных суставов по сравнению с монотерапией этими препаратами. Хотя комбинированная терапия МТ и ГИБП эффективнее монотерапии МТ, более чем у трети пациентов монотерапия МТ приводит к стойкому выраженному клиническому улучшению или даже развитию ремиссии [11]. При этом эффективность монотерапии МТ можно существенно повысить путем назначения короткого курса терапии ГК в низких дозах по крайней мере в дебюте РА или при его обострении. Очевидно, что раннее назначение ГИБП неоправданно, поскольку может привести к «перелечиванию» многих пациентов, тем самым способствуя увеличению риска нежелательных эффектов (НЭ) и стоимости лечения. Установлено, что «пошаговая интенсификация» лечения (step-up) МТ и стандартными БПВП или ГИБП при недостаточной эффективности монотерапии МТ столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП начиная с дебюта болезни (так называемая индукционная терапия). В контексте совершенствования терапии РА нами было инициировано исследование «РЕМАРКА» (Российское исследование Метотрексата и биологических препаратов при Раннем активном Артрите), предварительные результаты которого свидетельствуют о том, что раннее контролируемое лечение подкожным МТ позволяет добиться ремиссии более чем у половины пациентов [17].

В новых рекомендациях АРР по лечению РА РТМ рассматривается как ГИБП первой линии, хотя официально этот препарат зарегистрирован только для лечения пациен-

тов, резистентных к терапии ингибиторами ФНО α [12]. В то же время имеются многочисленные данные (в том числе полученные в России), свидетельствующие о сходной эффективности РТМ и других ГИБП у пациентов с ранним и развернутым РА [18]. Применение РТМ особенно оправдано у пациентов, имеющих ограничения для назначения ингибиторов ФНО α : с лимфомами (и другими злокачественными новообразованиями) и демиелинизирующими заболеваниями ЦНС в анамнезе, риском реактивации латентной туберкулезной инфекции, ревматоидным васкулитом, различными аутоиммунными нарушениями. Кроме того, РТМ имеет наименьшую среди применяемых в ревматологии ГИБП стоимость, особенно при использовании низкой дозы препарата, которая не уступает по эффективности стандартной дозе [19].

К крупным достижениям фармакологии XXI столетия относится разработка нового класса лекарственных средств, представляющих собой низкомолекулярные химически синтезированные вещества (small molecules), предназначенные для перорального приема. Точка их приложения – киназы, ферменты, участвующие в регуляции внутриклеточной сигнализации, регулирующей синтез цитокинов. Особенно важную роль в этом процессе играют тирозинкиназы, в первую очередь Янус-киназы (JAK). В связи с этим большой интерес вызывает препарат тофацитиниб (ТОФА), первый пероральный обратимый ингибитор JAK, разрешенный к применению для лечения РА [20]. Полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности ТОФА в виде как монотерапии, так и комбинированной терапии с МТ у пациентов с активным РА, резистентным к БПВП и ингибиторам ФНО α . Отмечено быстрое развитие эффекта, который наблюдался уже через неделю после начала терапии. Согласно рекомендациям EULAR [5] и АРР [12], возможность назначения ТОФА следует рассматривать при неэффективности БПВП и ГИБП. Основная проблема – безопасность, стоимость препарата и небольшой опыт его длительного применения в реальной клинической практике.

К основным нерешенным проблемам фармакотерапии РА, которые должны привлечь внимание ревматологического сообщества, относятся [5, 12]:

- роль ГК (с учетом механизма действия, длительности терапии, циркадных ритмов и др.) в комплексном лечении РА;
- перспективы индукционной терапии, заключающейся в раннем назначении ГИБП в комбинации с БПВП с использованием не только ингибиторов ФНО α , но и АБЦ, ТЦЗ и РТМ;
- место ТОФА в комплексном лечении РА в рамках стратегии «Лечение до достижения цели», эффективность ГИБП при резистентности к ТОФА и эффективность ТОФА при резистентности к АБЦ, РТМ и ТЦЗ;
- тактика снижения дозы ГИБП и предикторы стойкой ремиссии после отмены ГИБП и стандартных БПВП;
- роль лабораторных биомаркеров и инструментальных методов исследования (УЗИ, магнитно-резонансная томография) в прогнозировании эффективности лечения МТ и ГИБП;
- изучение иммуногенности ГИБП и проведение фармакокинетических и фармакодинамических исследований ГИБП с целью повышения эффективности и безопасности терапии.

В последние годы значительный прогресс достигнут в лечении СКВ и других ИВРЗ. Доказано, что патологическая активация В-клеток играет фундаментальную роль в разви-

Л Е К Ц И Я

тии аутоиммунного процесса за счет многих механизмов (синтез «патогенных» аутоантител, презентирование аутоантигенов Т-лимфоцитам, индукция их активации, участие в дифференцировке фолликулярных дендритных клеток, эктопическом лимфогенезе и синтезе «провоспалительных» цитокинов). Особый интерес представляет РТМ — химерные моноклональные антитела, вызывающие деплецию CD20 В-лимфоцитов. За последние 5 лет в клинике ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» лечение РТМ получили более чем 200 больных, страдающих различными ИВРЗ, в том числе СКВ, системными васкулитами, связанными с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА-СВ), системной склеродермией (ССД), болезнью Шёгрена (БШ) и полимиозитом/дерматомиозитом [21]. Показаниями для назначения РТМ были неэффективность и токсичность стандартной терапии, тяжелое течение заболевания, характеризующееся высокой активностью иммунопатологического процесса и неблагоприятным прогнозом. Несмотря на тяжесть органной патологии, более 80% больных ответили на введение РТМ. При этом полный ответ достигнут у 50,6% больных, а частичный — у 35%, эффект терапии отсутствовал только у 10% пациентов. При наличии АНЦА-СВ через год после начала терапии РТМ частота ремиссии составила 92%, а в 8% случаев наблюдалось снижение активности болезни. У 82% пациентов с СКВ получен полный или частичный ответ на терапию. При БШ лечение РТМ ассоциировалось со снижением индекса активности (ESSDAI) и положительной динамикой проявлений криоглобулинемического васкулита. У подавляющего большинства больных ССД отмечены улучшение общего состояния, уменьшение выраженности основных проявлений болезни, в том числе одышки и кашля. Через год после курса терапии РТМ нарастания одышки не наблюдалось ни в одном случае, что в определенной степени свидетельствовало о клинической стабилизации болезни в течение первого года. При этом эффективность терапии была выше в ранней стадии болезни, когда преобладает воспалительный компонент интерстициального поражения легких. Таким образом, применение РТМ у больных ИВРЗ, рефрактерных к стандартной терапии или имеющих к ней противопоказания, позволило добиться полного или частичного ответа на терапию в большинстве случаев. Проведение повторных курсов РТМ приводило к устойчивому и долгосрочному эффекту. Частота НЭ и летальность были сопоставимы с данными регистров пациентов, получающих РТМ в других странах. Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения схем назначения РТМ и снижения риска НЭ. Целесообразно создание регистра больных с ИВРЗ, получающих РТМ, для более полного понимания его места в комплексном лечении тяжелой аутоиммунной патологии.

Представляет интерес применение белимумаба (Belimumab) — первого ГИБП, специально созданного для лечения СКВ [22]. Разработка белимумаба неразрывно связана с прогрессом фундаментальных исследований в области иммунопатологии заболеваний человека и является ярким примером практической реализации концепции трансляционной медицины. Открытие ключевого значения В-клеток в иммунопатогенезе СКВ привлекло внимание к изучению не только самих В-клеток, но и В-клеточных ци-

токиновых лигандов в качестве возможных мишеней терапевтического воздействия. Особое патогенетическое значение придают В-лимфоцитарному стимулятору (В-lymphocyte stimulator — ВLуS), который является важнейшим компонентом цитокиновой регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток. Белимумаб — полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела (IgG1λ), предотвращают взаимодействие рВLуS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что в свою очередь приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител. Программа клинических исследований белимумаба при СКВ продолжается более 10 лет и включает несколько рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований (РПКИ). Основные РПКИ (BLISS-52 и BLISS-76) включают более 1500 пациентов, открытая фаза этих исследований продолжается. В исследовании BLISS-52 принимали участие Российские ревматологические центры (Москва, Санкт-Петербург, Ярославль) [23]. С 2011 г. во всем мире белимумаб получили уже более 16 тыс. пациентов и изучение препарата в реальной практике продолжается, в том числе в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Учитывая данные клинических исследований и механизм действия (подавление накопления патологических аутореактивных В-клеток и синтеза аутоантител), создается впечатление, что белимумаб — перспективный препарат для замедления прогрессирования и поддержания ремиссии СКВ, индуцированной высокими дозами ГК, циклофосфамидом или РТМ, оптимизации поддерживающей терапии ГК, снижения риска необратимого повреждения внутренних органов. Четкая связь между эффективностью белимумаба и иммунными биомаркерами активности СКВ, а также этническими характеристиками пациентов (белимумаб менее эффективен у афроамериканцев) открывает новые перспективы для персонализации терапии этого заболевания, повышает значение стандартизированного иммунологического обследования больных, стимулирует поиск новых биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность терапии. Создание белимумаба ознаменовало новую эру в лечении СКВ, связанную с началом широкого применением ГИБП и появлением нового класса препаратов — ингибиторов ВLуS, которые могут иметь важный терапевтический потенциал не только при СКВ, но и при широком круге аутоиммунных заболеваний человека.

Основными направлениями научных исследований российской ревматологии в ближайшие годы будут:

- разработка стратегии профилактики иммуновоспалительных ревматических заболеваний;
- внедрение инновационных методов ранней диагностики, лечения (ГИБП, ингибиторы JAK-киназ и других сигнальных молекул) и прогнозирования исходов наиболее тяжелых форм аутоиммунных ревматических заболеваний;
- реализация концепции персонализированной медицины (изучение прогностических биомаркеров эффективности и безопасности «таргетной» терапии) [24], снижение риска инфекционных осложнений, кардиоваскулярной, онкологической патологии, остеопоротических переломов и других коморбидных заболеваний.

Л Е К Ц И Я

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ. Ревматология в России в начале 21 века. Терапевтический архив. 2013;85(5):4–7. [Nasonov EL. Rheumatology in Russia in the early 21st century. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;85(5):4–7. (In Russ.)]
2. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenerye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.123919>.
4. Smolen JS, Lamdewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126532>.
5. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with systemic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492–509. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-204573](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573).
6. Насонова ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита-2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51:609–22. [Nasonova EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis-2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51:609–22. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
7. Aletaha D, Neogri T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27584>.
8. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2011;63:573–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30129>.
9. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):3–5. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-204317](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204317).
10. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8–26. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>
11. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51(приложение 3):1–24. [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: methotrexate place. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(приложение 3):1–24. (In Russ.)]
12. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект Рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация Ревматологов России»-2014. (Часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5) в печати. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. The draft of Recommendations about Treatment of Rheumatoid Arthritis of the All-Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia»-2014. (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5) in press. (In Russ.)]
13. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):70–9. [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):70–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1297>.
14. Curtis JR, Zhang J, Xie F, et al. Use of oral and subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the United States. *Arthritis Care Res*. 2014. DOI: [10.1002/acr.22383](http://dx.doi.org/10.1002/acr.22383).
15. Alsaeedi S, Keystone EC. Oral or subcutaneous methotrexate for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014. DOI: [10.1038/nrreum.2014.129](http://dx.doi.org/10.1038/nrreum.2014.129).
16. Strand V, Williams S, Miller PSJ, et al. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis (RA): analysis from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) database (P0064). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl3):71.
17. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое Российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25. (In Russ.)]. DOI: [10.14412/1995-4484-2013-637](http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637).
18. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 344 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-V-kletchnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-In-cellular therapy in rheumatology: focus on Rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 344 p.]
19. Bredermeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2014;66:228–35. DOI: [10.1002/acr.22116](http://dx.doi.org/10.1002/acr.22116).
20. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209–21. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2): 209–21. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-209-221>.
21. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-В-клеточная терапия при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5) в печати. [Anan'eva LP, Solov'ev SK, Beketova TV, et al. Anti-In-cellular therapy at system autoimmune rheumatic diseases: efficiency and shipping at 229 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5) in press. (In Russ.)]
22. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):13–9. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, et al. Belimumab: advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):13–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1174>
23. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:721–31. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2).
24. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. Терапевтический архив. 2012;84(5):5–9. [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: problems and significance of personalized medicine. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(5):5–9. (In Russ.)]

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

ARTHRITIS & RHEUMATISM
 Vol. 65, No. 10, October 2013, pp 2499–2512
 DOI 10.1002/art.38092
 © 2013, American College of Rheumatology

Arthritis & Rheumatism

Официальный журнал Американской коллегии ревматологов www.arthritisrheum.org and wileyonlinelibrary.com

СПЕЦИАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Пересмотр рекомендаций Американской коллегии ревматологов-2011 по лечению ювенильного идиопатического артрита (2013 г.)

Рекомендации по медикаментозному лечению детей с системным ювенильным идиопатическим артритом и скринингу туберкулезной инфекции у детей, получающих биологическую терапию

Sarah Ringold,¹ Pamela F. Weiss,² Timothy Beukelman,³ Esi Morgan DeWitt,⁴
 Norman T. Ilowite,⁵ Yukiko Kimura,⁶ Ronald M. Laxer,⁷ Daniel J. Lovell,⁴
 Peter A. Nigrovic,⁸ Angela Byun Robinson,⁹ and Richard K. Vehe¹⁰

Guidelines and recommendations developed and/or endorsed by the American College of Rheumatology (ACR) are intended to provide guidance for particular patterns of practice and not to dictate the care of a particular patient. The ACR considers adherence to these guidelines and recommendations to be voluntary, with the ultimate determination regarding their application to be made by the physician in light of each patient's individual circumstances. Guidelines and recommendations are intended to promote beneficial or desirable outcomes but cannot guarantee any specific outcome. Guidelines and recommendations developed or endorsed by the ACR are subject to periodic revision as warranted by the evolution of medical knowledge, technology, and practice. The ACR is an independent, professional, medical and scientific society which does not guarantee, warrant, or endorse any commercial product or service.

¹Sarah Ringold, MD, MS: Детский госпиталь г. Сиэтла, штат Вашингтон; ²Pamela F. Weiss, MD, MSCE: Детский госпиталь г. Филадельфия, штат Пенсильвания; ³Timothy Beukelman, MD, MSCE: Университет Алабамы в Бирмингеме; ⁴Esi Morgan DeWitt, MD, Daniel J. Lovell, MD, MPH: Медицинский центр детского госпиталя г. Цинциннати, штат Огайо; ⁵Norman T. Ilowite, MD: Медицинский колледж им. Альберта Эйнштейна и детский госпиталь Монтефиоре, Бронкс, Нью-Йорк; ⁶Yukiko Kimura, MD: Медицинский центр г. Хаккенсак, штат Нью-Джерси; ⁷Ronald M. Laxer, MDCM, FRCPC: Госпиталь для больных детей, г. Торонто, провинция Онтарио, Канада; ⁸Peter A. Nigrovic, MD: Женская больница Бригама, г. Бостон, штат Массачусетс; ⁹Angela Byun Robinson, MD, MPH: Госпиталь для детей и младенцев Рейнбоу, г. Кливленд, штат Огайо; ¹⁰Richard K. Vehe, MD: Университет Миннесоты, Миннеаполис.

¹Seattle Children's Hospital, Seattle, Washington; ²Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania; ³University of Alabama at Birmingham; ⁴Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio; ⁵Albert Einstein College of Medicine and Children's Hospital at Montefiore, Bronx, New York; ⁶Hackensack University Medical Center, Hackensack, New Jersey; ⁷The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada; ⁸Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; ⁹Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio; ¹⁰University of Minnesota, Minneapolis.

Dr. Beukelman получал гонорары от компаний Genentech и McKesson Health Solutions (менее чем \$10,000 от каждой) и от компании Novartis (более чем \$10,000). Dr. Ilowite получал гонорары от компаний Janssen и Novartis (менее чем \$10,000 от каждой). Dr. Kimura получала гонорары от компании Novartis (менее чем \$10,000). Dr. Laxer получал гонорары от компании Novartis (менее чем \$10,000) и авторский гонорар за Руководство по детской ревматологии. Dr. Lovell получал гонорары от компаний Novartis и Hoffman-La Roche (менее чем \$10,000 от каждой). Dr. Nigrovic получал гонорары от компании Novartis (менее чем \$10,000). Вклад докторов Ringold и Weiss одинаков. Члены Экспертного Совета: Timothy Beukelman, Esi Morgan DeWitt, Norman T. Ilowite, Yukiko Kimura, Ronald M. Laxer, Daniel J. Lovell, Peter A. Nigrovic, Sarah Ringold, Angela Byun Robinson, Richard K. Vehe, and Pamela F. Weiss.

Members of the Task Force Panel: Mara Becker, Robert A. Colbert, Vincent Delgaizo, Pavla Dolezalova, Polly Ferguson, Chris Feudtner, Sheila Angeles-Han, Alberto Martini, Murray Passo, Sampath Prahalad, Marilynn Punaro, Rayfel Schneider, David D. Sherry, and Carol A. Wallace.

Адрес для переписки: Pamela F. Weiss, MD, MSCE, Children's Hospital of Philadelphia, Rheumatology, 34th and Civic Center Boulevard, Room 236, CSSH, Philadelphia, PA 19104-4399. E-mail: weisspa@email.chop.edu.

Отправлено в редакцию: 05.03.2013; принято к печати в исправленном виде 02.07.2013.

ВВЕДЕНИЕ

В 2011 г. ACR опубликовала рекомендации по лечению ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) [1]. Эти рекомендации представляют собой первую подобного рода попытку ACR целиком сфокусироваться на лечении ревматических заболеваний у детей и содержат рекомендации для стартовой и последующей терапии у пациентов с суставными и системными проявлениями, а также рекомендации по оценке безопасности лекарственной терапии. В этот документ также вошло положение о возможности пересмотра данных рекомендаций в будущем. Существенный прогресс в понимании патофизиологии системного ЮИА, его отличие от других категорий ЮИА позволили ACR в первом пересмотре рекомендаций целиком сосредоточиться на терапии системного артрита.

Системный ЮИА составляет примерно 4–15% всех случаев ЮИА и определяется как артрит ≥ 1 суставов на фоне/или с предшествующей лихорадкой, продолжительностью как минимум 2 нед, которая возникала ежедневно в течение по меньшей мере 3 дней (что было зафиксировано документально), сопровождающийся ≥ 1 из перечисленных ниже симптомов: быстро исчезающая (непостоянная) эритематозная сыпь, генерализованная лимфоаденопатия, гепатомегалия или спленомегалия, серозит [2]. Цели терапии системного ЮИА аналогичны целям, преследуемым при других подтипах ЮИА и предполагают своевременное подавление активного воспаления, а также предотвращение задержки линейного роста, повреждения суставов, функциональных нарушений, связанных как с самим заболеванием, так и с проводимым лечением. Большое число детей с системным ЮИА имеют рефрактерное персистирующее течение заболевания, что приводит к высокому риску суставного повреждения и выраженной задержке линейного роста [3–5]. Центральная роль в патогенезе воспалительного процесса, лежащего в основе системного ЮИА, принадлежит интерлейкину (ИЛ) 1 и 6, что отличает системный ЮИА от других подтипов ЮИА [6–7]. Лечение, направленное на подавление эффектов этих цитокинов, доступно в клинической практике, а возросшее число сообщений о эффективности такой терапии делает ее все более актуальной. Тем не менее около 10% пациентов с системным ЮИА имеют отчетливые признаки синдрома активации макрофагов (САМ) – жизнеугрожающего состояния, характеризующегося лихорадкой, органомегалией, цитопенией, гиперферритинемией, гипертриглицеридемией, гипофибриногенемией и коагулопатией, а также рядом других проявлений [7–9]. Летальность госпитализированных пациентов с системным ЮИА и САМ составляет примерно 6%, однако с учетом опубликованных случаев заболевания она может быть выше [10–11]. В связи с этим системный ЮИА находится в фокусе внимания данного пересмотра, который позволит сосредоточить усилия на купировании уникального воспалительного процесса, лежащего в основе системного ЮИА и связанных с ним проявлений САМ.

Также в связи с возросшим интересом этот пересмотр включает рекомендации по проведению повторного скрининга туберкулезной инфекции (ТВ) для всех категорий пациентов с ЮИА, получающих биологические агенты, в целях решения вопросов, касающихся последующего

скрининга для детей, получающих эти препараты длительное время, и риска ложноположительных результатов при ежегодном скрининге ТВ-инфекции, проводимом без учета факторов риска. Как и в предыдущих рекомендациях ACR, использовалась методика соответствия RAND/University of California, Los Angeles (UCLA), не учитывающая стоимость лекарственных препаратов. Применение комбинированной биологической терапии не рассматривалось в данных рекомендациях ввиду соображений безопасности и отсутствия достаточных данных. Как и оригинальные рекомендации 2011 г., касающиеся терапии ЮИА, результаты данного проекта следует воспринимать, именно как рекомендации, предназначенные для медицинских специалистов, оказывающих помощь детям с ЮИА. Эти рекомендации не должны влиять как на решение врача, так и на совместные с пациентом решения и не должны ограничивать выбор лекарственных препаратов, применяемых для лечения ЮИА. Данные рекомендации являются руководством для медицинских специалистов, оказывающих помощь детям с наиболее распространенными вариантами течения системного ЮИА, а не с необычными проявлениями или рефрактерными состояниями. Документ, содержащий рекомендации ACR-2011 по терапии ЮИА, а также рекомендации пересмотра 2013 г. доступны в приложении А (онлайн версия этой статьи доступна по ссылке: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.38092/abstract>).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ACR пересматривает свои рекомендации примерно раз в год, чтобы решить, нужен ли частичный или полный пересмотр, в зависимости от изменений в доказательной базе и доступных способов терапии. В начале 2012 г. ACR приняла решение о необходимости пересмотра рекомендаций 2011 г. по лечению ЮИА, а именно по терапии системного ЮИА. Лидеры ACR постепенно сформировали новую команду исследователей, состоящую из авторов руководства 2011 г. по лечению ЮИА и вновь привлеченных детских ревматологов, чтобы создать новые рекомендации 2013 г. путем пересмотра старых.

Этот проект, основывается на правилах и политике ACR, связанной с необходимостью раскрытия финансовых взаимоотношений и возможного конфликта интересов. Все участники раскрыли свои финансовые взаимоотношения по разным ключевым позициям на всех этапах работы. Раскрытие финансовой информации проводилось между участниками проекта (письменно или устно, во время встреч), опубликовано онлайн как часть протокола, представленного для всеобщего ознакомления, раскрытие информации проводилось также во время рецензирования рукописи статьи и на момент подготовки последней версии статьи для печати. Согласно политике ACR, не более 49% членов Экспертного совета (ЭС) и членов Инициативной группы (ИГ) могли иметь конфликт интересов на любом этапе участия в проекте, а главные исследователи (SR, PFW) сохраняли свой статус отсутствия конфликта интересов на протяжении всего проекта.

Рекомендации были составлены при помощи метода соответствия RAND/UCLA, который также использовался при создании ACR-рекомендаций 2011 г. по лечению ЮИА [1, 12]. ЭС, состоящий из 11 детских ревматологов, имеющих опыт ведения пациентов с ЮИА и ак-

тивно участвующих в изучении ЮИА, работал над определением сферы применения этого проекта, разработывал стратегию поиска литературных источников, Доказательного отчета (ДО) и создания окончательных клинических сценариев. ИГ, включавшая 12 экспертов в области ЮИА, в том числе представителей Европы и Канады, участвовала в двух раундах голосования за принятие клинических сценариев. В проекте участвовали специалисты из разных регионов, с разным стажем и опытом работы. 13 специалистов, входящих в состав обеих групп, ранее принимали участие в создании рекомендаций ACR-2011 по лечению ЮИА.

Во время процедуры голосования члены ИГ ранжировали соответствие каждого сценария, используя шкалу баллов от 1 до 9, как рекомендовано методом RAND/UCLA [12]. Перед началом процедуры голосования члены ИГ получили Руководство по голосованию, в котором детально описаны клинические сценарии, инструкция по голосованию, и ДО, содержащий итоговые результаты систематического обзора, представленного ниже. В первом раунде члены ИГ распределяли свои голоса независимо, при помощи электронной почты. При следующей личной встрече члены ИГ получили заключение на основании анонимных ответов группы по каждому сценарию вместе с их собственными индивидуальными ответами, а также медианой ответов группы. В ходе личной встречи обсуждались сценарии, по которым у членов группы имелись разногласия. Целью обсуждения было достижение не столько консенсуса, сколько уверенности в том, что все члены ИГ одинаково поняли и интерпретировали сценарии и имеющиеся доказательства. В дискуссии «лицом к лицу» также принимали участие педиатр, эксперт в области доказательной медицины и родитель ребенка с системным ЮИА, не имевшие права голоса.

Цель рекомендаций. Главная всеобъемлющая цель проекта – пересмотр рекомендаций ACR-2011 по применению небиологических болезньюмодифицирующих противоревматических препаратов (БМПП) и биологических БМПП в терапии системного ЮИА. Специальными задачами проекта были: 1) пересмотр рекомендаций ACR-2011 в отношении показаний к стартовой терапии небиологическими БМПП и биологическими БМПП при системном ЮИА, а также показаний для перехода от небиологических БМПП к биологическим БМПП в терапии системного ЮИА; 2) внедрение анти-ИЛ1- и анти-ИЛ6-препаратов в рекомендации ACR по лечению системного ЮИА; 3) разработка рекомендаций по лечению пациентов с тремя основными фенотипами системного ЮИА – с преобладанием системных проявлений и синовитом разной степени выраженности; с преобладанием суставного поражения и отсутствием значимых системных проявлений; с проявлениями САМ. Эти задачи были прописаны в проекте протокола, который был размещен онлайн на сайте ACR для публичного обсуждения с июня по июль 2012 г. В ответ на запросы врачебного сообщества была добавлена дополнительная задача разработать рекомендации по ежегодному скринингу детей со всеми подтипами ЮИА, имевших исходно отрицательные результаты скрининга ТВ-инфекции.

Разработка Доказательного отчета. Систематический литературный обзор. Стратегия поиска литературных источников была разработана главными исследователями

проекта (SR, PFW), медицинским библиотекарем и членами ЭС. Поисковая стратегия подверглась экспертной оценке дополнительным медицинским библиотекарем, использовавшим стратегию экспертного обзора электронного поиска [13]. Поисковые стратегии описаны в Приложении В (онлайн версия этой статьи доступна по ссылке: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.38092/abstract>).

Поиск осуществлялся в следующих электронных базах данных: Ovid MEDLINE, Embase, PubMed и Cochrane Library (Wiley). Для лекарственных препаратов, включенных в рекомендации ACR-2011 по лечению ЮИА, использовался поиск в указанных базах данных с 6 октября 2009 г. (конечная дата поиска литературных источников для рекомендаций ACR-2011 по лечению ЮИА) по 25 июля 2012 г. (табл. 1). Для лекарственных препаратов, не вошедших в рекомендации 2011 г., поиск осуществлялся от начала ведения этих баз данных по 25 июля 2012 г. Кроме того, проводился тщательный поиск в каждой базе данных по терапии САМ при системном ЮИА. Эти же базы данных использовались для скрининга ТВ-инфекции у пациентов с ЮИА с 6 октября 2009 г. по 5 сентября 2012 г.

Таблица 1. Рассматриваемые лекарственные препараты, применяющиеся для лечения системного ЮИА*

	Рекомендации 2011 г.	Рекомендации 2013 г.
НПВП †	x	x
Глюкокортикоиды	x	x
Метотрексат	x	x
Лефлуномид	x	x
ВВИГ	x	x
Ингибиторы кальциневрина [‡]	x	x
Ингибиторы ФНО α [§]	x	x
Абатацепт	x	x
Ритуксимаб	x	x
Анакинра	x	x
Канакинумаб		x
Рилонацепт		x
Тоцилизумаб		x

Примечание. *НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины; ФНО α – фактор некроза опухоли α .

† Включены все НПВП, обычно применяемые в клинической практике в США, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы 2.

[‡] Циклоспорин и такролимус.

[§] Адалimumаб, этанерцепт и инфликсимаб.

Проводился поиск предварительных результатов рандомизированных клинических испытаний среди тезисов конференций, в случае если окончательные результаты еще не были опубликованы. В базе данных Embase были просмотрены тезисы конференций, в которых упоминались все лекарственные препараты, вошедшие в данные рекомендации, начиная с 1 января 2010 г. по 27 июля 2012 г. Использовался сайт Clinical-Trials.gov для поиска результатов клинических испытаний, которые могли потенциально влиять на данные рекомендации, но еще не были опубликованы. Две статьи, находящиеся в стадии публикации ко времени первого голосования ИГ, были включены в ДО с разрешения авторов для обеспечения максимальной степени доказательности [14, 15]. Обе статьи были в процессе подготовки к публикации на момент личной встречи экспертов и впоследствии опубликованы.

Повторный поиск литературных источников был проведен 14 января 2013 г. и позволил убедиться в том, что все последние опубликованные статьи были доступны для цитирования. Оценка результатов поиска литературных источников была выполнена главными исследователями (SR, PFW), чтобы выявить какие-либо недавно опубликованные работы, которые, с одной стороны, могли повлиять на рекомендации, а с другой — не противоречили бы рекомендациям, разработанные членами ИГ; следовательно, было определено, что эти статьи не требуют дополнительного рассмотрения членами ИГ.

Критерии включения/исключения в исследование. В ДО включали результаты исследований детей (определены как участники младше 18 лет) с системным ЮИА, в которых рассматривались вопросы лечения и/или безопасности лекарственных препаратов, используемых для терапии системного ЮИА.

Исследования, опубликованные не на английском языке, а также несистематические обзоры, комментарии и данные консенсусов исключали из исследования. Статьи, содержащие механистические аспекты лечения без описания клинических характеристик пациентов или исходов, исключали из исследования. Исследования, в которых проводилась только оценка стоимости терапии, также исключали из исследования, так как это не входило в задачи данного исследования и не учитывалось применяемым RAND/UCLA-методом.

Подготовка Доказательного отчета. Заголовки и тезисы 2200 статей были выделены при первичном поиске и просмотрены группой волонтеров из числа студентов-медиков, аспирантов и молодых сотрудников отделений детской ревматологии (см. раздел «Благодарности»). Статьи, не удовлетворяющие критериям включения, удалялись. Если было непонятно, подходит статья или нет, то ее включали в список потенциально подходящих статей. Полный текст каждой потенциально подходящей статьи подвергался дополнительному просмотру волонтером, который давал статье окончательную характеристику в отношении включения/исключения и извлечения подходящей информации в ДО. Если рецензент не мог принять окончательного решения в отношении пригодности статьи для анализа, статья подвергалась дополнительному рецензированию одним из главных исследователей (SR), который давал окончательную характеристику каждой статье.

В целом в финальный ДО вошло 125 статей. Три статьи были впоследствии включены в пересмотренный литературный обзор. Данные, взятые из каждой статьи, вошедшей в литературный обзор: дизайн исследования, сведения об участниках (количество и диагноз), лекарственных препаратах (включая дозы), сопутствующей терапии, критериях включения и исключения, характеристики заболевания в начале исследования, первичные и вторичные точки эффективности, побочные эффекты и ограничения. Если детей с различными подтипами ЮИА включали в исследование, то перед авторами литературного обзора ставилась задача по возможности документировать результаты, полученные для системного ЮИА, отдельно от результатов, характеризующих другие подтипы. Данные, взятые из публикаций, проверялись на предмет ясности и полноты дополнительно одним из главных исследователей (SR), после чего при необходимости вносились

недостающая информация. Краткое содержание публикаций, вошедших в предыдущий ДО-2011, включали в обновленный ДО, если они соответствовали указанным целям и задачам. Полный ДО, использовавшийся для создания рекомендаций ACR-2011, по требованию членов ИГ также предоставлялся им для просмотра.

Создание клинических сценариев. Клинические сценарии были разработаны главными исследователями проекта (SR и PFW) на основании рекомендаций ЭС в зависимости от трех первичных фенотипов (см. ниже). Признаки неблагоприятного прогноза и оценка степени активности заболевания, применявшиеся в рекомендациях ACR-2011, не использовались в сценариях обновленной версии рекомендаций, если эти характеристики не позволяли принять однозначное решение в отношении терапии пациентов с системным ЮИА. ЭС полагал, что конкретные признаки неблагоприятного прогноза (например, суставные эрозии) часто отсутствуют в дебюте заболевания. Выбор параметров активности заболевания, а также их пороговых значений, влияющих на принятие решения, осуществлялся при помощи электронной почты или телеконференций с повторным пересмотром до тех пор, пока эти параметры не были приняты всеми членами ЭС. Для каждого сценария достигался консенсус всех членов ЭС, какие параметры активности заболевания имели клиническое значение для принятия терапевтического решения. Такие параметры, как число активных суставов (ЧАС; ≤ 4 или > 4) и общая оценка активности заболевания врачом (ВАШ врача; < 5 или ≥ 5), влияющие на принятие решения, были выбраны путем достижения консенсуса членами ЭС. Количество показателей активности заболевания было ограничено соответственно числу сценариев, чтобы избежать сложностей во время процедуры голосования [12]. Мониторинг лекарственных препаратов специально не включали в сценарии, так как предполагалось, что рекомендации по лекарственному мониторингу, вошедшие в этот проект, не будут отличаться от рекомендаций ACR-2011, что они общеизвестны и прилагаются к каждой упаковке лекарственного препарата. Были созданы три первичных клинических фенотипа. В каждом случае подразумевалось, что пациенты будут соответствовать определению ILAR для системного ЮИА в дебюте заболевания [2].

Для первого фенотипа системного ЮИА, с активными системными проявлениями и разной степенью выраженности синовита, под активными системными проявлениями подразумевалось сочетание любых клинических проявлений: лихорадки, непостоянной сыпи, лимфаденопатии, гепатомегалии, спленомегалии или серозита. Также, помимо комбинации этих специфических симптомов, ЭС рекомендовал предложить варианты терапии в зависимости от значений общей врачебной оценки активности заболевания (ВАШ врача < 5 или ≥ 5 по 10-балльной шкале) и ЧАС (0; 1–4 или > 4).

Для второго фенотипа системного артрита, без системных проявлений, но с активным синовитом, ЭС рекомендовал сформировать терапевтические рекомендации в зависимости от ЧАС (≤ 4 или > 4).

Для третьего фенотипа системного ЮИА, с симптомами САМ, эти симптомы были определены как комбинация любых следующих проявлений: постоянной лихорадки, цитопении или снижения числа клеток крови (особенно тромбоцитов), снижения скорости оседания эритроцитов, гипертриглицеридемии, гипофибриногенемии, гемофагоци-

тоза, повышения уровня трансаминаз, коагулопатии, органомегалии, снижения или отсутствия активности натуральных киллеров, гиперферритинемии или дисфункции ЦНС. Это определение носит размытый характер из-за отсутствия валидированных классификационных критериев САМ, однако было применено как наиболее широко используемое. Этот сценарий умышленно исключал пациентов с крайней степенью тяжести заболевания, нуждающихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии.

Отдельный сценарий был разработан для повторного скрининга ТВ-инфекции у всех категорий пациентов с ЮИА, получающих биологические агенты. ИГ рекомендовала разработать целесообразность применения различных способов скрининга ТВ-инфекции, включая ежегодный скрининг в зависимости от степени риска ТВ-инфекции. ИГ не учитывала разновидность методов скрининга, например квантифероновый тест и внутрикожную пробу с туберкулином (реакция Манту — *прим. переводчика*).

Лекарственные препараты, продолжительность терапии и дозы, используемые в клинических сценариях. Лекарственные препараты, используемые в сценариях, представлены в табл. 1. Для каждого сценария подразумевалось, что предшествующая терапия применялась на протяжении ≥ 3 мес, за исключением: 1) анакинры, длительность терапии которой ≥ 1 мес; 2) монотерапии НПВП, максимальная продолжительность которой определена как 1 мес; 3) системной монотерапии глюкокортикоидами (ГК), для которой максимальная продолжительность составила 2 нед. Продолжительность терапии анакинрой обсуждалась ЭС до процедуры голосования ИГ; было решено, что 4 нед — достаточное время, в течение которого ожидается ответ на терапию. Длительность монотерапии НПВП и монотерапии системными ГК была определена в результате голосования членов ИГ.

Комбинация биологических агентов не рассматривалась. При последовательном назначении биологических препаратов указывалось, что предшествующий биологический препарат был отменен перед назначением последующего. В отношении сценариев, содержащих последовательную терапию у пациентов с активными системными проявлениями, члены ИГ были предупреждены, что эти пациенты могут получать также системную ГК-терапию (за исключением сценария, когда пациент получал монотерапию НПВП и системные ГК были исключены). Членам ИГ следовало ранжировать целесообразность назначения препаратов пациентам, как получавшим, так и не получавшим ГК (в зависимости от предпочтений голосующего). Сценарии, касающиеся пациентов без активных системных проявлений, но имеющих активный синовит, не подразумевали параллельный прием ГК. Рассматривалась вся группа ингибиторов ФНО α , а не каждый препарат отдельно. Ингибиторы ИЛ1 рассматривались по отдельности для каждого терапевтического сценария, как это было определено ЭС. Для сценариев, предполагающих последовательное применение ингибиторов ИЛ1, рассматривали всю группу этих препаратов с целью уменьшения числа сценариев. Для всех рекомендаций подразумевалось, что пациенты получали стандартные максимальные дозы каждого препарата. Более высокие дозы этих препаратов могли применяться в определенных клинических ситуациях, однако эти ситуации не были предметом рассмотрения ИГ.

Для ограничения числа клинических сценариев, по которым приходилось голосовать членам ИГ, небологиче-

ские БМПП и биологические БМПП могли применяться совместно или последовательно по решению врача.

Рейтинг клинических сценариев для ИГ. Членам ИГ было рекомендовано упорядочить целесообразность методов лечения в каждом конкретном клиническом сценарии на основании ДО, а также их собственного клинического опыта. Целесообразность определялась как «преимущества для здоровья, исключающие риски для здоровья, имеющие достаточно широкие границы, в пределах которых может быть выполнено данное вмешательство» [12]. Решение, рекомендовать или нет назначение лекарственных препаратов в каждом конкретном сценарии, подразумевало наличие возможных рисков, связанных с неназначением альтернативной терапии (например, риск назначения препарата А включал риск неназначения препарата В). Для каждого сценария рассчитывалась оценка на основании рейтинговой шкалы от 1 до 9 баллов, где 1–3 балла — «неподходящий сценарий», 4–6 баллов — «неопределенный» и 7–9 — «подходящий». «Неопределенный» уровень указывал, что риск и польза были примерно одинаковы, или это определение использовалось в тех случаях, когда у ИГ не было достаточной информации, чтобы присвоить значимую оценку.

Разработка рекомендаций на основании голосования членов ИГ. Второй тур голосования при личной встрече был необходим для создания финальных рекомендаций. Способы терапии расценивали как «рекомендуемые», если они соответствовали определению «целесообразности», имели оценку от 7 до 9 баллов и не вызывали разногласий. «Разногласием» считались случаи, когда как минимум в 3 листах для голосования оценка сценария составляла 1–3 балла и как минимум в 3 листах для голосования — 7–9 баллов. «Неопределенным» значение считалось, если оценка находилась в пределах 4–6 баллов, или в случае «несогласия», независимо от балльной оценки.

Рейтинг доказательств, подтверждающих окончательные рекомендации ACR. Каждой разработанной рекомендации был присвоен уровень доказательности, использовали систему, предложенную Оксфордским центром доказательной медицины [16]. Та же рейтинговая система, применялась в рекомендациях ACR-2011. Эта система содержит 4 рейтинговые категории доказательности: А — рандомизированные контролируемые испытания; В — нерандомизированные исследования, включая ретроспективные когортные исследования; С — неконтролируемые исследования, включая серии случаев; D — мнение эксперта. Уровень В также присваивался любым рекомендациям, которые были экстраполированы исходя из результатов рандомизированных контролируемых испытаний. Уровень С присваивался любым рекомендациям, которые были основаны на результатах нерандомизированных исследований или имели более сложную экстраполяцию из результатов рандомизированных контролируемых испытаний. Присвоенный уровень доказательности отражал высшую рейтинговую оценку, которой достигала каждая конкретная рекомендация (например, если результаты исследования, подтверждавшие рекомендацию, имели уровень доказательности от В до D, присваивался окончательный уровень В). Для создания наиболее исчерпывающего списка публикаций все статьи, имеющие отношение к исследованию, вошедшие в ДО, цитировались, даже если они не достигали наивысшего уровня доказательности.

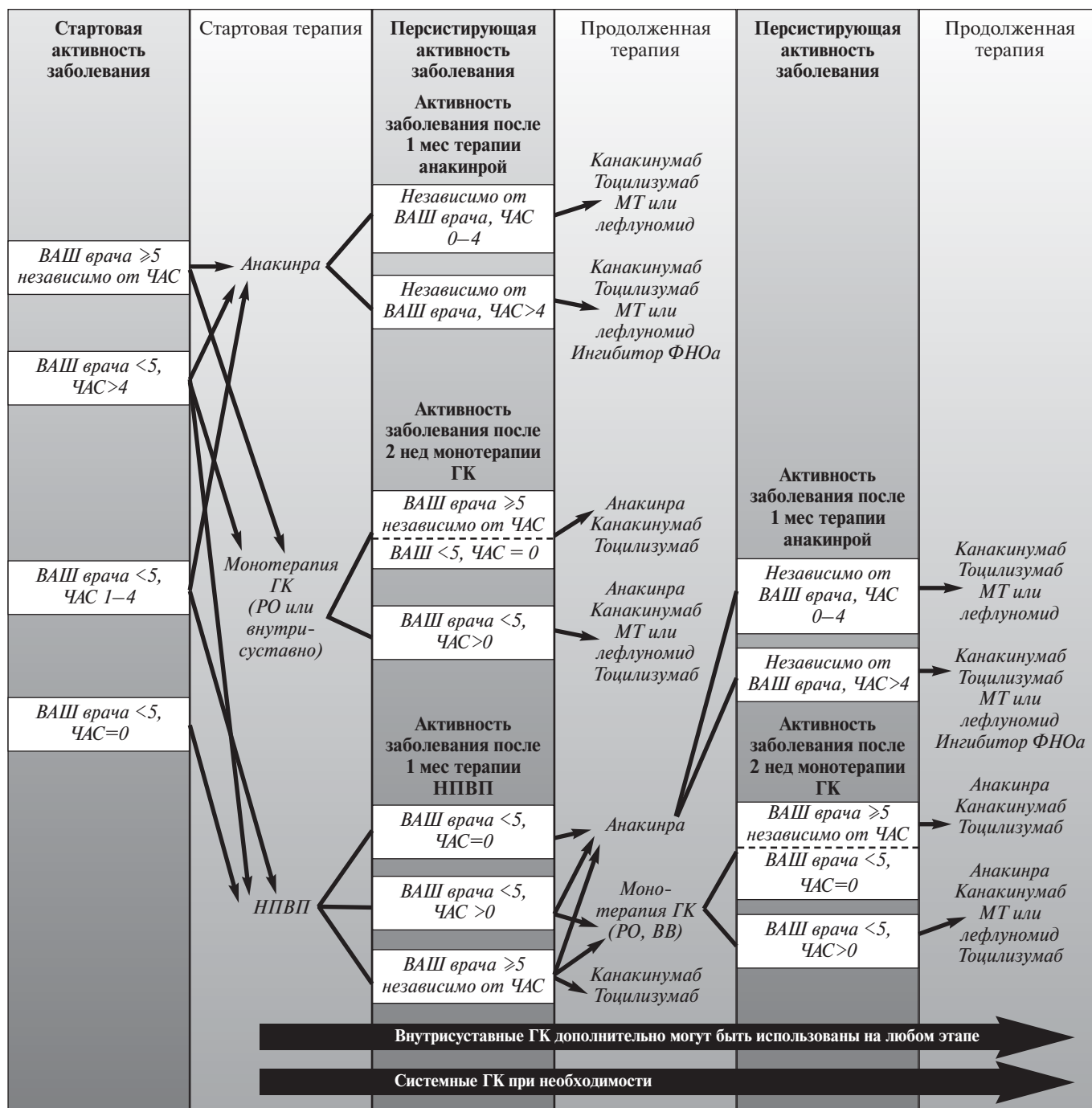


Рис.1. Пациент с активными системными проявлениями и разной степенью выраженности синовита.

Терапевтический алгоритм для пациента с активными системными проявлениями и разной степенью выраженности синовита. ИГ было рекомендовано предложить варианты терапии для пациентов с активными системными проявлениями и ВАШ врача < 5 или ≥ 5 по 10-балльной рейтинговой шкале (ВАШ 0–10 баллов, где 0 – отсутствие активности заболевания, а 10 – наибольшая возможная активность) и ЧАС 0; 1–4 или > 4 . Если рекомендации не зависели от ЧАС или ВАШ врача, то применялись те же рекомендации, что и для пациентов с ЧАС ≥ 0 и ВАШ врача > 0 . Дополнительная системная ГК-терапия и/или внутрисуставное введение ГК могли быть добавлены в любой момент. Если к пациенту можно было применить > 1 терапевтического алгоритма, тогда, по мнению исследователя, выбирался наиболее подходящий вариант терапии, основанный на особенностях заболевания и состояния пациента и/или предпочтениях пациента и его семьи. Эскалация терапии могла проводиться путем добавления препарата к имеющейся терапии либо путем перехода к следующему уровню, за исключением биологических агентов, которые назначались последовательно друг за другом (комбинация биологических агентов не одобрена). Рекомендации, представленные на этой схеме, касаются только пациентов с системными проявлениями. Если системные проявления (но не артрит) поддаются лечению, то последующие терапевтические решения основываются на рекомендациях, представленных на схеме. 2. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ВВ – внутривенное введение; MT – метотрексат; РО – per os; ФНО α – фактор некроза опухоли α ; ЧАС – число активных суставов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рекомендации, касающиеся назначения различных препаратов, представлены отдельно для следующих клинических фенотипов системного ЮИА: 1) с активными системными проявлениями и разной степенью выраженности синовита; 2) без системных проявлений, но с активным синовитом разной степени и 3) с симптомами САМ. Рекомендованные варианты стартовой терапии расположены в алфавитном порядке. Варианты терапии при персистирующей активности заболевания расположены вслед за стартовой терапией также в алфавитном порядке. Препараты, предложенные ИГ, но определенные как «неподходящие» или «неясные» (не были рекомендованы для предложенных сценариев), приведены в конце каждого раздела в алфавитном порядке. Присвоенный уровень доказательности и цитирование соответствующих публикаций следуют за каждой рекомендацией по терапии. Если рекомендация не связана с ЧАС или ВАШ врача, то она рассматривалась как для пациентов с ЧАС >0 и/или ВАШ врача >0. Персистирующая активность заболевания, как указано в рекомендациях ниже, определялась как ЧАС >0 и/или ВАШ врача >0. Если к пациенту могло быть применено >1 терапевтического алгоритма, тогда, по мнению исследователя, выбирался наиболее подходящий вариант терапии, основанный на особенностях заболевания и состояния пациента и/или предпочтениях пациента и его семьи.

Системный ЮИА с активными системными проявлениями и разной степенью выраженности синовита. Рекомендации по лечению этой группы пациентов представлены на схеме 1. ИГ рекомендовала выбрать лечение для пациентов с ВАШ врача <5 или ≥5 по 10 балльной шкале и ЧАС (0 суставов, 1–4 сустава и >4 суставов). Голосующие были проинформированы, что эти пациенты могли получать сопутствующую системную ГК-терапию и им следует подобрать наиболее подходящую стартовую терапию с учетом того, принимает или нет пациент системные ГК, необходимо ли увеличение дозы системных ГК (выбирали вариант более приемлемый для голосующего). Рекомендации, представленные в этом разделе, разработаны для пациентов с активными системными проявлениями. Если системные проявления (но не артрит) подавались лечению, то последующие терапевтические решения, следовало принимать исходя из рекомендаций, представленных в следующем разделе «Системный ЮИА без активных системных проявлений с активным синовитом разной степени».

Варианты стартовой терапии (перечислены в алфавитном порядке). Анакинра рекомендована как единственный вариант лечения для пациентов с ВАШ врача ≥5 независимо от ЧАС или для пациентов с ВАШ врача <5 и ЧАС >0 (уровень С) [17–19].

Системная монотерапия ГК (перорально или внутривенно) была рекомендована максимум на 2 нед как вариант терапии для пациентов с ВАШ врача <5 и ЧАС >4 и для всех пациентов с ВАШ врача ≥5 независимо от ЧАС (уровень доказательности С) [20, 21]. Пролонгированная ГК-монотерапия ≥1 мес для пациентов с персистирующей активностью заболевания расценена как неприемлемая (уровень доказательности D). Определение минимальной продолжительности монотерапии ГК и режимов постепенной отмены ГК не входило в задачи ИГ.

Монотерапия НПВП как стартовая была рекомендована только для пациентов с ВАШ врача <5 без какой-либо предшествующей терапии независимо от ЧАС (уровень доказательности D). Монотерапия НПВП расценена как неприемлемая для пациентов с ВАШ врача ≥5 и ЧАС >0 (уровень доказательности D). У пациентов с персистирующей активностью заболевания монотерапия НПВП >1 мес расценена как неприемлемая (уровень доказательности D). Определение минимальной продолжительности приема НПВП не являлось задачей ИГ.

Варианты терапии для персистирующей активности заболевания (перечислены в алфавитном порядке). Применение абатацепта рекомендовано только у пациентов с ВАШ врача ≥5 и ЧАС >4 и только после попыток терапии и ингибиторами ИЛ1, и тоцилизумабом (уровень доказательности D). Применение абатацепта у пациентов с ЧАС=0 независимо от ВАШ врача признано неприемлемым (уровень доказательности D) за исключением пациентов, которые уже получали и ингибиторы ИЛ1, и тоцилизумаб и для которых решение о применении абатацепта признано неопределенным. Применение абатацепта у пациентов с ВАШ врача <5 и ЧАС >0 или ВАШ врача ≥5 и ЧАС <4 было расценено как неприемлемое (уровень доказательности D) за исключением пациентов, которым уже назначали терапию и ингибиторами ИЛ1, и тоцилизумабом либо БМПП в сочетании как с ингибиторами ИЛ1, так и с тоцилизумабом; в этом случае решение о применении абатацепта признано неопределенным. Применение абатацепта у пациентов с ВАШ врача ≥5 и ЧАС >4 расценено как неприемлемое (уровень доказательности D) за исключением пациентов, которые уже получали и ингибиторы ИЛ1, и тоцилизумаб либо БМПП в сочетании как с ингибиторами ИЛ1, так и с тоцилизумабом; в этом случае решение о применении абатацепта расценено как неопределенное.

Анакинра рекомендована пациентам с персистирующей активностью заболевания после монотерапии ГК (уровень доказательности А) [17, 18, 22–30] или терапии НПВП (уровень доказательности С) [17, 18, 22, 28].

Применение ингибиторов кальциневрина рекомендовано только у пациентов с ВАШ врача ≥5 и ЧАС=0 и только после попыток терапии и ингибиторами ИЛ1, и тоцилизумабом (уровень доказательности С) [31–36]. Применение ингибиторов кальциневрина у пациентов с ВАШ врача <5 и ЧАС=0 признано неприемлемым (уровень доказательности D) за исключением пациентов, которые уже получали и ингибиторы ИЛ1, и тоцилизумаб, у которых применение этой группы препаратов расценено как неопределенное. Применение ингибиторов кальциневрина у пациентов с ВАШ врача ≥5 и ЧАС=0 было расценено как неприемлемое (уровень доказательности D) за исключением пациентов, которым уже назначали ранее и ингибиторы ИЛ1, и тоцилизумаб (уровень доказательности С) [31–36]; для пациентов, которых пытались лечить только ингибиторами ИЛ1 или тоцилизумабом, решение расценено как неопределенное. Применение ингибиторов кальциневрина у пациентов с ЧАС >0 независимо от ВАШ врача расценено как неприемлемое (уровень доказательности D) за исключением пациентов, которые уже получали и ингибиторы ИЛ1, и тоцилизумаб либо БМПП в сочетании с ингибиторами ИЛ1 или тоцилизумабом и для которых решение расценено как неопределенное.

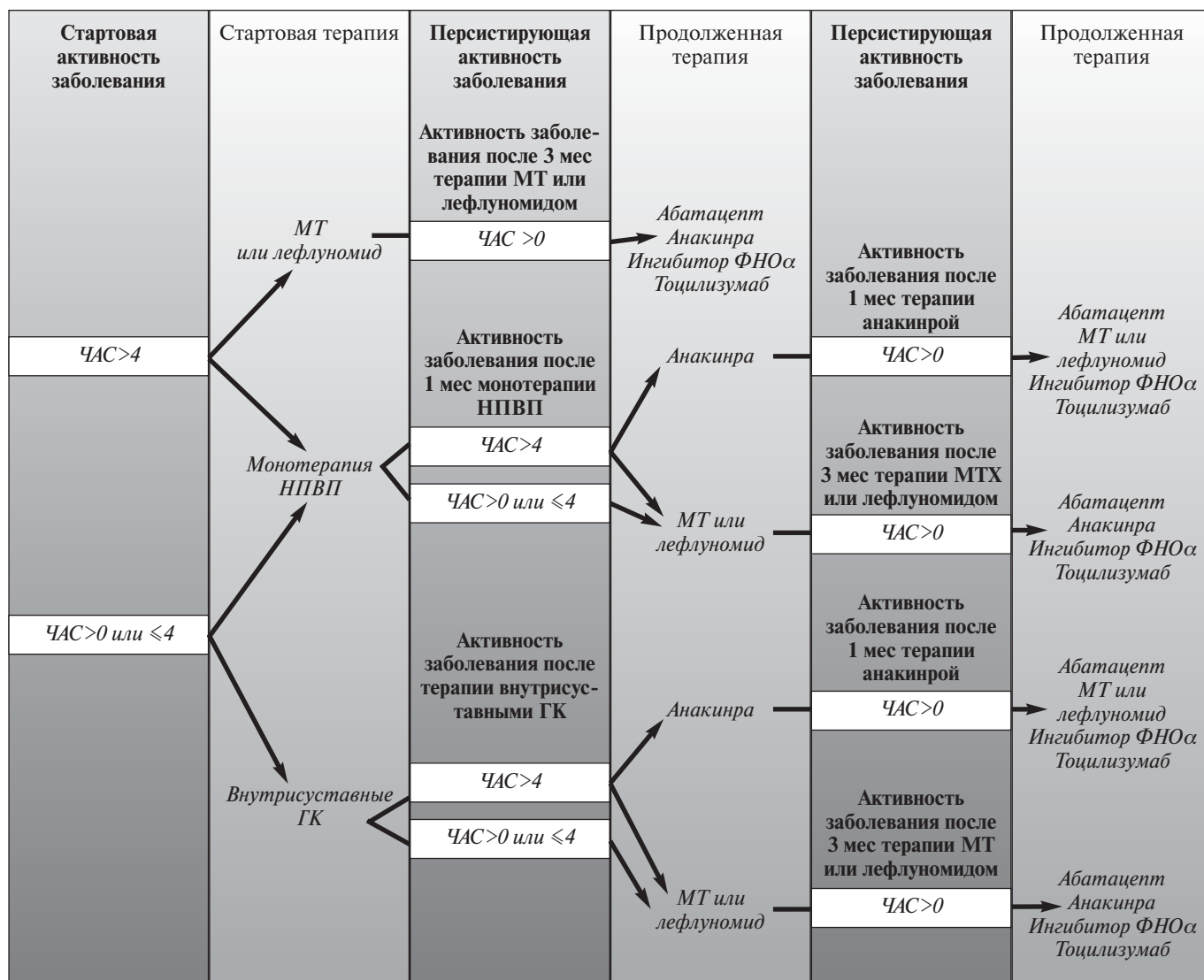


Рис.2. Пациент без активных системных проявлений, но с активным синовитом разной степени выраженности. Терапевтический алгоритм для пациента без активных системных проявлений, но с активным синовитом разной степени выраженности. ИГ было предложено ранжировать варианты терапии с учетом максимальной приемлемости в зависимости от ЧАС (≤4 или >4). Если у пациента можно было применить >1 терапевтического алгоритма, тогда, по мнению исследователя, выбирался, наиболее подходящий вариант терапии, основанный на особенностях заболевания и состояния пациента и/или предпочтениях пациента и его семьи. Эскалация терапии могла проводиться путем добавления препарата к имеющейся терапии либо путем перехода к следующему уровню за исключением биологических агентов, которые назначались последовательно друг за другом (комбинация биологических агентов не одобрена).
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ВВ – внутривенное введение; МТ – метотрексат; РО – per os; ФНОα – фактор некроза опухоли α; ЧАС – число активных суставов.

Канакинумаб рекомендован пациентам с персистирующей активностью заболевания после применения монотерапии ГК (уровень доказательности А) [14, 37], метотрексата (МТ) или лефлуномида (уровень доказательности А) [14, 37], анакинры (уровень доказательности В) [14, 37] или тоцилизумаба (уровень доказательности С) [14, 37] независимо от ВАШ врача и ЧАС. Канакинумаб был также рекомендован пациентам с ВАШ врача ≥5 независимо от ЧАС и предшествующей монотерапии НПВП (уровень доказательности С) [14, 37].

Монотерапия ГК была рекомендована после неэффективной монотерапии НПВП пациентам с ВАШ врача <5 и ЧАС >0 и пациентам с ВАШ врача ≥5 и любым ЧАС (уро-

вень доказательности С) [20, 21]. Дополнительное применение ГК на любом этапе расценено как приемлемое (уровень доказательности D).

Инъекции внутрисуставных ГК рекомендованы в качестве дополнительной терапии на любом этапе (уровень доказательности С) [38–39].

МТ или лефлуноמיד были рекомендованы пациентам с ВАШ врача <5 и ЧАС >0 после применения монотерапии ГК (уровень доказательности С) [40], ингибиторов ИЛ1 (уровень доказательности D) или тоцилизумаба (уровень доказательности D). МТ или лефлуноמיד рекомендованы пациентам с ВАШ врача ≥5 и ЧАС >0 только после применения ингибиторов ИЛ1 или тоцилизумаба (уровень дока-

зательности С) [40]. Назначение МТ или лефлуномида у пациентов с ЧАС=0 независимо от ВАШ врача было расценено как неприемлемое (уровень доказательности D).

Ингибиторы ФНО α рекомендованы пациентам с ЧАС >4 независимо от ВАШ врача после попыток применения ингибиторов ИЛ1 или тоцилизумаба (уровень доказательности С) [41, 42]. Ингибиторы ФНО α рекомендованы пациентам с ЧАС >0 независимо от ВАШ врача только после попыток применения и ингибиторов ИЛ, и тоцилизумаба (уровень доказательности С) [41, 42]. Назначение ингибиторов ФНО α пациентам с ВАШ врача <5 и ЧАС=0 было расценено как неприемлемое (уровень доказательности D) за исключением пациентов, которых уже лечили и ингибиторами ИЛ1, и тоцилизумабом либо БМПП в сочетании или с ингибиторами ИЛ1, или с тоцилизумабом и для которых решение расценено как неопределенное. Применение ингибиторов ФНО α у пациентов с ВАШ врача \geq 5, ЧАС=0 было расценено как неприемлемое (уровень доказательности D) за исключением пациентов, получавших ранее ингибиторы ИЛ1 или тоцилизумаб и для которых решение расценено как неопределенное.

Тоцилизумаб рекомендован пациентам с персистирующей активностью заболевания после монотерапии ГК (уровень доказательности А) [15, 43–49], МТ или лефлуномидом (уровень доказательности В) [15, 43–49], или анакинрой (уровень доказательности В) [15] независимо от ВАШ врача и ЧАС. Тоцилизумаб был также рекомендован пациентам с ВАШ врача \geq 5 независимо от ЧАС и предшествующей монотерапии НПВП (уровень доказательности С) [15, 43–49].

Неопределенные или неприемлемые варианты терапии при персистирующей активности заболевания (перечислены в алфавитном порядке). Применение внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) расценено как неприемлемое независимо от ЧАС и ВАШ врача (уровень доказательности D).

Применение комбинации небиологических БМПП (МТ + лефлуномид и/или ингибиторы кальциневрина) носит неопределенный характер независимо от ЧАС и ВАШ врача.

Применение рилонацепта в качестве стартовой терапии расценено как неприемлемое независимо от ЧАС и ВАШ врача (уровень доказательности D). Применение рилонацепта при персистирующей активности заболевания после попыток применения других вариантов лечения независимо от ЧАС и ВАШ врача носит неопределенный характер.

Применение ритуксимаба расценено как неприемлемое для пациентов с ЧАС=0 независимо от ВАШ врача. Применение ритуксимаба у пациентов с ВАШ врача <5 и ЧАС <4 расценено как неприемлемое (уровень доказательности D) за исключением пациентов, которых уже пытались лечить и ингибиторами ИЛ1, и тоцилизумабом, для которых решение расценено как неопределенное. Применение ритуксимаба у пациентов с ВАШ врача <5 и ЧАС >4 или с ВАШ врача \geq 5 и ЧАС >0 расценено как неприемлемое (уровень доказательности D) за исключением пациентов, уже получавших и ингибиторы ИЛ1, и тоцилизумаб либо БМПП в сочетании или с блокаторами ИЛ1, или с тоцилизумабом, для которых решение расценено как неопределенное.

Системный ЮИА без активных системных проявлений, но с активным синовитом разной степени выраженности. Рекомендации по терапии для этой группы пациентов представлены на схеме. 2. ИГ предложила распределить целесообразность вариантов лечения в зависимости от ЧАС

(\leq 4 или >4 суставов). Каждая из указанных ниже рекомендаций не зависела от ВАШ врача.

Варианты стартовой терапии (перечислены в алфавитном порядке). Внутрисуставное введение ГК рекомендовано в качестве стартовой терапии пациентам с ЧАС \leq 4 (уровень доказательности С) [38, 39]. У пациентов с ЧАС >4 применение только внутрисуставных ГК расценено как неопределенное. Целесообразность повторных внутрисуставных инъекций в один или несколько пораженных суставов как единственного метода терапии расценена как неопределенная.

Применение МТ или лефлуномида рекомендовано у пациентов с ЧАС >4 (уровень доказательности С) [40, 50–53].

Монотерапия НПВП, продолжительностью до 1 мес, у пациентов без предшествующего опыта терапии рекомендована при ЧАС >0 (уровень доказательности D). Пролонгированная монотерапия НПВП, сроком >2 мес, у пациентов с персистирующей активностью заболевания расценена как неприемлемая (уровень доказательности D). Определение сроков минимальной продолжительности терапии НПВП не являлось задачей ИГ.

Варианты терапии при персистирующей активности заболевания (перечислены в алфавитном порядке). Применение абатацепта рекомендовано у пациентов с ЧАС >0 после терапии МТ или лефлуномидом (уровень доказательности В) [54–57], анакинрой (уровень доказательности D) или тоцилизумабом (уровень доказательности D).

Анакинра рекомендована в качестве варианта терапии у пациентов с ЧАС >4 при неэффективности предшествующей терапии внутрисуставными ГК или монотерапии НПВП (уровень доказательности В) [29, 58]. Применение анакинры также рекомендовано у пациентов с ЧАС >0 после применения МТ или лефлуномида (уровень доказательности В) [22, 29, 30, 58].

Терапия канакинумабом рекомендована пациентам с ЧАС >4 только после попыток применения БМПП совместно с анакинрой или тоцилизумабом (уровень доказательности В) [14, 37] либо БМПП совместно с ингибиторами ФНО α (уровень доказательности В) [14, 37] либо с абатацептом (уровень доказательности С) [14, 37].

Применение МТ или лефлуномида рекомендовано у пациентов с ЧАС >0 после применения внутрисуставных ГК (уровень доказательности С) [51, 52], монотерапии НПВП (уровень доказательности С) [51, 52], ингибиторов ИЛ1 (уровень доказательности D) или тоцилизумаба (уровень доказательности D).

Терапия ингибиторами ФНО α рекомендована пациентам с ЧАС >0 после применения МТ или лефлуномида (уровень доказательности С) [59–61], анакинры (уровень доказательности D) или тоцилизумаба (уровень доказательности D).

Терапия тоцилизумабом рекомендована пациентам с ЧАС >0 после применения анакинры (уровень доказательности В) [15] или МТ, или лефлуномида (уровень доказательности В) [15].

Неопределенные или неприемлемые варианты терапии при персистирующей активности заболевания (перечислены в алфавитном порядке). Комбинированная терапия небиологическими БМПП (МТ + лефлуномид и/или ингибиторы кальциневрина) носит неопределенный характер независимо от ЧАС. Терапия рилонацептом расценена как неопределенная независимо от ЧАС.

Применение ритуксимаба расценено как неприемлемое у пациентов с ЧАС ≤ 4 (уровень доказательности D) за исключением пациентов, которые уже получали и ингибиторы ИЛ1, и тоцилизумаб либо БМПП в сочетании с ингибиторами ИЛ1 или тоцилизумабом и для которых решение расценено как неопределенное. Применение ритуксимаба у пациентов с ЧАС >4 расценено как неприемлемое (уровень доказательности D) за исключением пациентов, которым ранее назначали и ингибиторы ИЛ1, и тоцилизумаб либо БМПП в сочетании с ингибиторами ИЛ1, тоцилизумабом, ингибиторами ФНО α или абатацептом и для которых решение расценено как неопределенное.

Системный ЮИА с симптомами САМ. Рекомендации по лечению пациентов с системным ЮИА с симптомами САМ представлены ниже. Варианты лечения не являются однозначными и в определенных клинических ситуациях совместное назначение более одного варианта терапии является уместным и целесообразным. Комбинацию вариантов лечения с анакинрой, ингибиторами кальциневрина и системными ГК отдельно не рассматривали.

Варианты стартовой терапии (перечислены в алфавитном порядке). Применение анакинры рекомендовано пациентам с симптомами САМ (уровень доказательности C) [18, 19, 28, 62–64].

Назначение ингибиторов кальциневрина рекомендовано пациентам с симптомами САМ (уровень доказательности C) [65–69].

Применение монотерапии системными ГК (перорально или внутривенно) также рекомендовано пациентам с симптомами САМ (уровень доказательности C) [70, 71]. Пролонгированная монотерапия ГК, продолжительностью ≥ 2 нед, у пациентов с сохраняющимися симптомами САМ неприемлема (уровень доказательности D). Определение режимов постепенной отмены ГК не являлось задачей ИГ.

Неопределенные или неприемлемые варианты терапии при персистирующей активности заболевания (перечислены в алфавитном порядке). Терапия абатацептом расценена как неприемлемая (уровень доказательности D).

Применение канакинумаба носит неопределенный характер за исключением пациентов с ВАШ врача <5 , не получавших предшествующей терапии, монотерапии ГК, монотерапии ингибиторами кальциневрина, у которых применение канакинумаба расценено как неприемлемое.

Использование ВВИГ неприемлемо (уровень доказательности D) за исключением пациентов, которые получали ранее ингибиторы кальциневрина в комбинации с анакинрой и у которых применение ВВИГ носит неопределенный характер.

Применение МТ или лефлуномида неприемлемо (уровень доказательности D).

Использование рилонацепта расценено как неопределенное.

Применение ритуксимаба неприемлемо (уровень доказательности D).

Назначение ингибиторов ФНО α неприемлемо независимо от ВАШ врача (уровень доказательности D) за исключением пациентов, которых пытались лечить ингибиторами кальциневрина в комбинации с анакинрой и у которых применение ингибиторов ФНО α носит неопределенный характер.

Применение тоцилизумаба расценено как неопределенное.

Повторное исследование на латентную ТВ-инфекцию у детей со всеми подтипами ЮИА. Повторный скрининг детей с низким риском ТВ-инфекции с первоначально отрицательным тестом на ТВ-инфекцию необязателен (уровень доказательности D). Детям с первоначально отрицательными результатами теста на ТВ-инфекцию перед началом применения биологических агентов в последующем рекомендован повторный скрининг в любой момент, если риск ТВ-инфекции у них расценивается как средний или высокий в соответствии с региональными рекомендациями по инфекционным заболеваниям (уровень доказательности D).

ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанные рекомендации по лечению системного артрита и повторному скринингу ТВ-инфекции являются финальным результатом систематического обзора и формальной оценки 1226 сценариев с использованием RAND/UCLA-методики и привлечением группы международных экспертов с области ЮИА и детской ревматологии, экспертов в области доказательной медицины, а также родителя пациента с системным ЮИА. Данный проект представляет собой обновленные рекомендации ACR-2011 по лечению ЮИА. Первоначальные рекомендации включали рекомендации, касающиеся системного ЮИА с системными проявлениями, но в связи с недостатком информации на тот момент не содержали рекомендаций для отдельных фенотипов системного ЮИА. После выхода в свет первоначальных рекомендаций были опубликованы данные рандомизированных клинических испытаний новых ингибиторов ИЛ1 и ИЛ6 у детей с системным ЮИА, что потребовало пересмотра рекомендаций, касающихся этих препаратов [14, 15].

Эти рекомендации следует рассматривать с учетом имеющихся ограничений. Во-первых, системный ЮИА — сложное заболевание с множеством разнообразных проявлений. Представленные фенотипы и сценарии, использованные в данных рекомендациях, не отражают всех возможных проявлений заболевания у конкретного пациента. Отдельно не оценивалось, например, влияние таких проявлений заболевания, как артрит тазобедренного сустава, наличие сыпи или лихорадки; ЭС полагал, что лихорадка и другие проявления системного ЮИА могут быть отражены в ВАШ врача. Отсутствие стандартизированной оценки активности заболевания также ограничивало формирование клинических сценариев; разделение тяжести заболевания на основании ЧАС и ВАШ врача могло также ограничивать набор и широту возможных клинических сценариев и проявлений заболевания у пациента. Пороговые значения ЧАС (≤ 4 или >4) и ВАШ врача (<5 или ≥ 5), влияющие на принятие решения, были выбраны путем достижения консенсуса членами ЭС. Их обоснованность может быть оценена в будущем на основании терапевтических решений в стандартной клинической практике, а также критериев включения пациентов в рандомизированные клинические испытания.

Нескольким рекомендациям присвоен уровень доказательности А, поскольку они основаны на результатах как минимум одного из рандомизированных клинических испытаний, которые помогли в создании рекомендаций. Например, уровень доказательности А поддерживает применение анакинры после монотерапии ГК у детей с активными системными проявлениями по результатам рандомизиро-

ванного исследования ANAJS, однако данное исследование единственное и включает всего 24 пациентов, что требует осторожной оценки его результатов. Данные исследования ANAJS подтверждены результатами множества наблюдений. К тому же многие рекомендации основаны на экспертных мнениях (уровень доказательности D), а не на высоком уровне доказательности исследований, что может потребовать их пересмотра при получении новых данных, касающихся эффективности и безопасности терапии, а также по мере углубления понимания основ патогенеза заболевания.

Конкретизация доз ГК, способа их введения и постепенного снижения дозы являлись важными задачами, однако они находились за рамками этого проекта и не учитывались применяемым в данном проекте методом RAND/UCLA. Однако в недавних исследованиях, построенных на методологии достижения консенсуса, разработан стандартизированный алгоритм применения ГК при системном ЮИА [72]. Оптимальная комбинация БМПП с биологическими агентами или без таковых в указанных сценариях не вполне ясна и ожидается, что новые данные помогут прояснить более подробно варианты такой терапии. Хотя пути выбора терапии, предложенные в данных рекомендациях, максимально упрощены для облегчения их использования в клинической практике, они остаются достаточно сложными. Сложность рекомендаций отражает степень обсуждения и принятия решений ИГ, надеемся, что в будущем, с появлением новых данных, эти пути будут упрощены.

Разработка терапевтических рекомендаций для детей с системным ЮИА и признаками САМ — весьма трудная задача. Во-первых, отсутствуют диагностические критерии для САМ, осложнившего системный ЮИА. Предварительные критерии были предложены в 2005 г., и усилия международного сообщества направлены на разработку новых критериев, основанных на мнении экспертов и анализе данных пациентов [73, 74]. Во-вторых, этиология САМ, осложняющего течение системного ЮИА, достаточно гетерогенна. Возможно, этот пошаговый терапевтический алгоритм будет применим не у всех таких пациентов. По мере расширения наших знаний об этиологии и патофизиологии САМ терапия станет более целенаправленной и эффективной. Рекомендации по применению анакинры, ингибиторов кальциневрина и ГК — первый шаг в этом направлении. Однако в ближайшем будущем, с появлением новых данных, касающихся лечения и лучшего понимания болезни, эти рекомендации могут быть изменены.

Следует отметить, что эти рекомендации не касаются скрининга ТВ-инфекции перед началом терапии иммуносупрессивными препаратами, необходимость такого скрининга была неоднократно показана [75]. Рекомендации не оценивали преимущества методов скрининга, как это сделано в Красной книге Американской академии педиатрии (ААП) и Центром по контролю и предотвращению заболеваний [75, 76]. В настоящее время квантифероновый тест не предназначен для детей младше 5 лет. В Красной книге ААП не рекомендуется повторный рутинный скрининг для детей, имеющих низкий риск ТВ-инфекции и получающих иммуносупрессивную терапию, что совпадает с заключени-

ем ИГ в настоящем проекте. Если анамнез пациента или локальная эпидемиологическая обстановка указывают на возможный риск ТВ-инфекции, кожный туберкулиновый тест (реакция Манту) или квантифероновый тест должны быть проведены незамедлительно, после чего необходим периодический скрининг, как рекомендовано ААП.

Эти рекомендации отличаются от недавно опубликованных (консенсуса по лечению системного артрита), разработанных группой CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) [77]. Рекомендации CARRA отражают существующее многообразие терапевтических подходов в клинической практике Северной Америки и основываются на консенсусе определенной группы исследователей на основе данных о сравнительной эффективности. В рекомендациях CARRA не выделены конкретные фенотипы заболевания и значительно ограничен спектр применяемых препаратов.

Предполагается, что результаты сравнительной эффективности методов терапии, основанных на рекомендациях CARRA, войдут в будущие руководства по лечению.

Предлагаемые рекомендации, представляющие собой финальный этап строгого систематического литературного обзора в сочетании с применением методики соответствия RAND/UCLA, внесут существенный вклад в лечение детей с системным артритом. Они адресованы специалистам, оказывающим помощь детям с этим сложным заболеванием.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Janet Joysce, Amy Miller и Regina Parker из ACR за руководство и административную поддержку. Авторы также хотели бы выразить благодарность всем перечисленным ниже коллегам за помощь в подборе статей, вошедших в Доказательный отчет: Drs. Abdul Al-Rasheed, Alex Aminoff, Danielle Bennett, Colleen Correll, Lauren Henderson, Patricia Hobday, Ginger Janow, Jennifer Ji Young Lee, Pai-Yue Lu, Melissa Mannion, Theresa Muskardin, Dax Rumsey, Yonit Sterba, Alysha Taxter и Patricia Vega-Fernandez.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы участвовали в подготовке статьи либо в критическом рецензировании ее содержания, и все авторы одобрили окончательную версию статьи, подготовленную к публикации. Доктора Ringold и Weiss имели полный доступ ко всем данным исследования и были ответственны за целостность данных и точность анализа результатов.

Концепция и дизайн исследования. Ringold, Weiss, Beukelman, DeWitt, Ilowite, Kimura, Laxer, Lovell, Nigrovic, Robinson, Vehe.

Сбор данных. Ringold, Weiss, Beukelman, Laxer, Lovell, Nigrovic.

Анализ и интерпретация данных. Ringold, Weiss, Ilowite, Kimura, Laxer, Nigrovic.

Перевод подготовил канд. мед. наук М.М. Костик, доцент кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile

idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features.

Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(4):465–82. DOI: 10.1002/acr.20460.

2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390–2.
3. Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1595–601. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21774>.
4. Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol.* 2000;27(2):491–6.
5. Spiegel LR, Schneider R, Lang BA, et al. Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2402–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200011\)43:11%3C2402:AID-ANR5%3E3.0.CO;2-C](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200011)43:11%3C2402:AID-ANR5%3E3.0.CO;2-C).
6. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(7):416–26. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.68.
7. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):56–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.07.022. Epub 2012 Aug 2.
8. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(5):1133–8. Epub 2007 Mar 1.
9. Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol.* 2008;35(2):343–8. Epub 2007 Dec 15.
10. Bennett TD, Fluchel M, Hersh AO, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic lupus erythematosus and children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(12):4135–42. DOI: 10.1002/art.34661.
11. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child.* 2001;85(5):421–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.85.5.421>.
12. Fitch K, Bernstein S, Aguilar M, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica (CA): RAND; 2001.
13. Sampson M, McGowan J, Lefebvre C, Moher DG. PRESS: peer review of electronic search strategies. Ottawa (ON): *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; 2008.
14. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2396–406. DOI: 10.1056/NEJMoa1205099.
15. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2385–95. DOI: 10.1056/NEJMoa1112802.
16. CEBM, Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: levels of evidence (March 2009). Oxford (UK): *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*; 2009. Available from: http://www.cebm.net/index.aspx?o_1025.
17. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):747–54. DOI: 10.1136/ard.2010.134254. Epub 2010 Dec 20.
18. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 2011;63(5):545–55. DOI: 10.1002/art.30128.
19. Hedrich CM, Bruck N, Fiebig B, Gahr M. Anakinra: a safe and effective first-line treatment in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). *Rheumatol Int.* 2012;32(11):3525–30. DOI: 10.1007/s00296-011-2249-4. Epub 2011 Nov 15.
20. Pay S, Turkcapan N, Kalyoncu M, et al. A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2006;25(5):639–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-005-0138-5>. Epub 2005 Dec 20.
21. Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, et al. 6-methylprednisolone «mini-pulses»: a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1996;25(1):24–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009749609082663>.
22. Swart JF, Barug D, Mohlmann M, Wulffraat NM. The efficacy and safety of interleukin-1-receptor antagonist anakinra in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10(12):1743–52. DOI: 10.1517/14712598.2010.532785. Epub 2010 Oct 28.
23. Zeff A, Hollister R, LaFleur B, et al. Anakinra for systemic juvenile arthritis: the Rocky Mountain experience. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(4):161–4. DOI: 10.1097/RHU.0b013e3181a4f459.
24. Ohlsson V, Baildam E, Foster H, et al. Anakinra treatment for systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA). *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(4):555–6. DOI: 10.1093/rheumatology/ken030. Epub 2008 Mar 5.
25. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med.* 2005;201(9):1479–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20050473>. Epub 2005 Apr 25.
26. Merlin E, Berthomieu L, Dauphin C, Stephan JL. Cardiac tamponade in a child with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: dramatic improvement after interleukin-1 blockade by anakinra. *Pediatr Cardiol.* 2011;32(6):862–3. DOI: 10.1007/s00246-011-0009-6.
27. Mirkinson LJ, Nagle D, Kadom N, Jones OY. Anakinra therapy in a child with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis after human herpesvirus 6 encephalitis. *J Clin Rheumatol.* 2006;12(2):83–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.rhu.0000208650.99508.4e>.
28. Verbsky JW, White AJ. Effective use of the recombinant interleukin 1 receptor antagonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(10):2071–5.
29. Gattorno M, Piccini A, Lasiglie D, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(5):1505–15. DOI: 10.1002/art.23437.
30. Lequerre T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(3):302–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.076034>. Epub 2007 Oct 18.
31. Ruperto N, Ravelli A, Castell E, et al. Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis: results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(5):599–605.
32. Ravelli A, Moretti C, Temporini F, et al. Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(4):569–72.
33. Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M, et al. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis: results of a 10-year prospective study. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(8):907–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/40.8.907>.
34. Reiff A, Rawlings DJ, Shaham B, et al. Preliminary evidence for cyclosporin A as an alternative in the treatment of recalcitrant juvenile rheumatoid arthritis and juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1997;24(12):2436–43.
35. Pistoia V, Buoncompagni A, Scribanis R, et al. Cyclosporin A in the treatment of juve-

- nile chronic arthritis and childhood polymyositis-dermatomyositis: results of a preliminary study. *Clin Exp Rheumatol*. 1993;11(2):203–8.
36. Ostensen M, Hoyeraal HM, Kass E. Tolerance of cyclosporine A in children with refractory juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1988;15(10):1536–8.
37. Ruperto N, Quartier P, Wulfraat N, et al.; Paediatric Rheumatology International Clinical Trials Organisation. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum*. 2012;64(2):557–67. DOI: 10.1002/art.33342.
38. Bloom BJ, Alario AJ, Miller LC. Intra-articular corticosteroid therapy for juvenile idiopathic arthritis: report of an experiential cohort and literature review. *Rheumatol Int*. 2011;31(6):749–56. DOI: 10.1007/s00296-010-1365-x. Epub 2010 Feb 14.
39. Lanni S, Bertamino M, Consolario A, et al. Outcome and predicting factors of single and multiple intra-articular corticosteroid injections in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(9):1627–34. DOI: 10.1093/rheumatology/ker165. Epub 2011 May 11.
40. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1849–57. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200008\)43:8%3C1849::AID-ANR22%3E3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200008)43:8%3C1849::AID-ANR22%3E3.0.CO;2-F).
41. Russo RA, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *J Rheumatol*. 2009;36(5):1078–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090952>.
42. Kimura Y, Pinho P, Walco G, et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(5):935–42.
43. Inaba Y, Ozawa R, Aoki C, et al. Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013 Jul;23(4):667–73. DOI: 10.1007/s10165-012-0711-0. Epub 2012 Jul 13.
44. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):818–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20944>.
45. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Ann Rheum Dis*. 2005;7(6):R1281–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1826>. Epub 2005 Sep 15.
46. Inaba Y, Ozawa R, Imagawa T, et al. Radiographic improvement of damaged large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis following tocilizumab treatment. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1693–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.145359>.
47. De La Torre M, Arboleya L, Pozo S, et al. Rapid and sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in a patient with nephrotic syndrome secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis-related amyloidosis. *NDT Plus*. 2011;(4):178–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndtplus/sfr004>.
48. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, et al. Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):627–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202310>.
49. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371(9617):998–1006. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60454-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60454-7).
50. Becker ML, Rose CD, Cron RQ, et al. Effectiveness and toxicity of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: comparison of 2 initial dosing regimens. *J Rheumatol*. 2010;37(4):870–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090826>.
51. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(9):1349–56. DOI: 10.1002/acr.21697.
52. Foeldvari I, Wierk A. Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *J Rheumatol*. 2010;37(8):1763–7. DOI: 10.3899/jrheum.090874. Epub 2010 May 15.
53. Jahan A, Dewan V, Yadav TP. Leflunomide in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr*. 2012;49(9):750–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13312-012-0139-9>.
54. Record JL, Beukelman T, Cron RQ. Combination therapy of abatacept and anakinra in children with refractory systemic juvenile idiopathic arthritis: a retrospective case series. *J Rheumatol*. 2011;38(1):180–1. DOI: 10.3899/jrheum.100726.
55. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organization and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1792–802. DOI: 10.1002/art.27431.
56. Ruperto N, Lovell DJ, Li T, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO); Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCGS). Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality, and daily participation in subjects with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(11):1542–51. DOI: 10.1002/acr.20283. Epub 2010 Jul 1.
57. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008;372(9636):383–91. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60998-8. Epub 2008 Jul 14.
58. Ilowite N, Porras O, Reiff A, et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol*. 2009;28(2):129–37. DOI: 10.1007/s10067-008-0995-9. Epub 2008 Sep 3.
59. Papsdorf V, Horneff G. Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):214–21. DOI: 10.1093/rheumatology/keq292.
60. Otten MH, Prince FH, Armbrust W, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2011;306(21):2340–7. DOI: 10.1001/jama.2011.1671. Epub 2011 Nov 6.
61. Zuber Z, Rutkowska-Sak L, Postepski J, et al. Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: the Polish registry. *Med Sci Monit*. 2011;17(12):SR35–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.12659/MSM.882109>.
62. Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, et al. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):417–9. DOI: 10.1093/rheumatology/keq218. Epub 2010 Aug 7.
63. Bruck N, Suttorp M, Kabus M, et al. Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(1):23–7. DOI: 10.1097/RHU.0b013e318205092d.
64. Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(11):615–20. DOI:

- 10.1038/ncprheum0919. Epub 2008 Sep 30.
65. Mouy R, Stephan JL, Pillet P, et al. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr*. 1996;129(5):750–4.
66. Mizrahi M, Ben-Chetrit E. Relapsing macrophage activating syndrome in a 15-year-old girl with Still's disease: a case report. *J Med Case Rep*. 2009;(3):138. DOI: 10.1186/1752-1947-3-138.
67. Hur M, Kim YC, Lee KM, Kim KN. Macrophage activation syndrome in a child with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci*. 2005;20(4):695–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2005.20.4.695>.
68. Ravelli A, De Benedetti F, Viola S, Martini A. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr*. 1996;128(2):275–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(96\)70408-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(96)70408-0).
69. Cortis E, Insalaco A. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;95(452):38–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/08035320600649713>.
70. Cuende E, Vesga JC, Perez LB, et al. Macrophage activation syndrome as the initial manifestation of systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(6):764–5.
71. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr*. 1985;106(4):561–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(85\)80072-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(85)80072-X).
72. Ilowite NT, Sandborg CI, Feldman BM, et al. Algorithm development for corticosteroid management in systemic juvenile idiopathic arthritis trial using consensus methodology. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10(1):31. DOI: 10.1186/1546-0096-10-31.
73. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005;146(5):598–604. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.12.016>.
74. Davi S, Consolaro A, Guseinova D, et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(4):764–8. DOI: 10.3899/jrheum.100996. Epub 2011 Feb 1.
75. Red Book: 2009 report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village (IL): *American Academy of Pediatrics*; 2009.
76. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al. Updated guidelines for using interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection – United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(PR–5):1–25.
77. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(7):1001–10. DOI: 10.1002/acr.21625.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

285391/CAN/A4/09.14/3000

Для ссылки: Sarah Ringold, Pamela F. Weiss, Timothy Beukelman, Esi Morgan DeWitt, Norman T. Ilowite, Yukiko Kimura, Ronald M. Laxer, Daniel J. Lovell, Peter A. Nigrovic, Angela Byun Robinson, Richard K. Vehe. Пересмотр рекомендаций Американской коллегии ревматологов-2011 по лечению ювенильного идиопатического артрита (2013 г.). Рекомендации по медикаментозному лечению детей с системным ювенильным идиопатическим артритом и скринингу туберкулезной инфекции у детей, получающих биологическую терапию. *Современная ревматология*. 2014;(3):9–22.

For references: Sarah Ringold, Pamela F. Weiss, Timothy Beukelman, Esi Morgan DeWitt, Norman T. Ilowite, Yukiko Kimura, Ronald M. Laxer, Daniel J. Lovell, Peter A. Nigrovic, Angela Byun Robinson, Richard K. Vehe 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. Modern Rheumatology Journal*. 2014;(3):9–22.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-9-22>

Сахарный диабет и гипергликемия у больных ревматоидным артритом

Кондратьева Л.В., Панафидина Т.А., Герасимова Е.В., Горбунова Ю.Н., Попкова Т.В., Насонов Е.Л.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115552, Москва, Каширское ш., 34А

Провоспалительные цитокины, участвующие в патогенезе ревматоидного артрита (РА), способны тормозить продукцию инсулина и вызывать инсулинорезистентность периферических тканей. Возможно, при РА увеличивается риск развития нарушений углеводного обмена (НУО): сахарного диабета (СД), гипергликемии натощак (ГН), нарушения толерантности к глюкозе. Больные с сочетанием РА и СД относятся к категории наиболее тяжелых пациентов с неблагоприятным прогнозом макро- и микрососудистых осложнений.

Цель исследования — оценить частоту НУО (СД и ГН) в когорте пациентов с РА и их возможное влияние на течение артрита.

Материал и методы. В исследование было включено 165 пациентов (28 мужчин, 137 женщин), средний возраст — 55 [47; 61] лет, наблюдающихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом РА. Серопозитивными по ревматоидному фактору были 86,3% больных, по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду — 78,8%. Активность РА была низкой у 29,1% пациентов, умеренной — у 48,5%, высокой — у 22,4%. Глюкокортикоиды (ГК) получали 40,6% больных (в средней дозе 5 [5; 7,5] мг/сут), метотрексат — 72,7%, лефлуномид 8,5%, генно-инженерные биологические препараты — 23,7%. Проводили опрос пациентов для выявления осведомленности о наличии НУО и исследование уровня глюкозы натощак в венозной плазме для скрининга гипергликемии. Измеряли рост и массу тела пациентов, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ).

Результаты исследования. НУО имелись у 21 (12,7%) из 165 пациентов с РА. Только 11 (6,7%) из 165 пациентов с РА знали о наличии у них СД (2 случая СД 1-го типа, 9 случаев СД 2-го типа), у оставшихся 10 больных НУО (у 8 больных — ГН, у 2 — СД 2-го типа) обнаружены при лабораторном обследовании. Пациенты с СД и ГН имели большое число болезненных суставов (ЧБС), более высокие оценку общего состояния здоровья пациента (ООЗП) и DAS28, чем больные с нормогликемией, но не отличались по длительности РА, уровню острофазовых показателей (СОЭ, СРБ), числу припухших суставов. Избыточная масса тела отмечена у 57 (34,5%), ожирение — у 39 (23,6%) пациентов. На фоне приема ГК уровень глюкозы был ниже (5,1 [4,7; 5,5]), чем у больных без ГК-терапии (5,4 [5,0; 5,9] ммоль/л, $p=0,001$), и коррелировал с ИМТ ($r=0,3$, $p=0,01$).

Заключение. Продемонстрированы большая частота СД и ГН при РА, низкая осведомленность о них больных, а также взаимосвязь НУО с активностью артрита, преимущественно за счет изменения субъективных показателей (ООЗП, ЧБС). На уровень глюкозы в крови при РА могут оказывать влияние прием ГК и ИМТ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, нарушения углеводного обмена, сахарный диабет, гипергликемия натощак, индекс массы тела.

Контакты: Любовь Валерьевна Кондратьева; kondratyeva.liubov@yandex.ru

Для ссылки: Кондратьева ЛВ, Панафидина ТА, Герасимова ЕВ и др. Сахарный диабет и гипергликемия у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2014;(3):23–27.

Diabetes mellitus and hyperglycemia in patients with rheumatoid arthritis

Kondratyeva L.V., Panafidina T.A., Gerasimova E.V., Gorbunova Yu.N., Popkova T.V., Nasonov E.L.

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

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Proinflammatory cytokines involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) are able to inhibit the production of insulin and to cause insulin resistance in peripheral tissues. Conceivably RA increases the risk of developing carbohydrate metabolic disturbances (CMDs), such as diabetes mellitus (DM), fasting hyperglycemia (FH), and impaired glucose tolerance. Patients with a concurrence of RA and DM belong to a category of the most critically ill patients with a poor prognosis of macro- and microvascular complications.

Objective: to estimate the rate of CMDs (DM and FH) in a cohort of patients with RA and their possible impact on the course of arthritis.

Subjects and methods. The investigation enrolled 165 patients (28 men and 137 women) aged 55 [47; 61] years who were diagnosed with RA and followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. The patients who were seropositive for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies were 86.3 and 78.8%, respectively. RA activity was low in 29.1% of the patients, moderate in 48.5%, and high in 22.4%. Glucocorticoids (GC) were taken at a mean dose of 5 [5; 7.5] mg/day by 40.6% of the patients; methotrexate, leflunomide, and genetically engineered biological agents were used by 72.7, 8.5, and 23.7%, respectively. A survey was conducted among the patients to find out their awareness of the presence of CMDs and fasting venous plasma glucose levels were determined to screen for hyperglycemia. Height and weight were measured and body mass index (BMI) was calculated.

Results. CMDs were present in 21 (12.7%) of the 165 patients with RA. Only 11 (6.7%) of the 165 patients were aware of having DM (2 cases with type 1 DM and 9 with type 2 DM); laboratory tests revealed CMDs in the remaining 10 patients (8 cases with FH and 2 with type 2 DM). The patients with DM and FH had a large number of tender joints (TJN) and high scores of general health survey (GHS) and DAS28 than those with normal blood glucose levels, but did not differ in RA duration, acute-phase indicators (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein), and the number of swollen joints. Fifty-seven (34.5%) patients were overweight and 39 (23.6%) were obese. In the patients who took GC, glucose levels were lower (5.1 [4.7; 5.5]) than in those who did not (5.4 [5.0; 5.9] mmol/l; $p = 0.001$) and correlated with BMI ($r = 0.3$; $p = 0.01$).

Conclusion. The investigation demonstrated the high rate of DM and FH in RA, but low patient awareness of these conditions, as well as the relationship of CMDs to arthritis activity mainly due to the changes of subjective indices (GHS and TJN). The intake of GC and BMI may affect blood glucose levels in RA.

Key words: rheumatoid arthritis; carbohydrate metabolic disturbances; diabetes mellitus; fasting hyperglycemia; body mass index.

Contact: Kondratyeva Lyubov Valeryevna; kondratyeva.liubov@yandex.ru

For references: Kondratyeva LV, Panafidina TA, Gerasimova EV, et al. Diabetes mellitus and hyperglycemia in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(3):23–27.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-23-27>

Проблема ревматоидного артрита (РА) приобретает общемедицинское значение, поскольку создает предпосылки для совершенствования фармакотерапии других хронических заболеваний, таких как атеросклероз, сахарный диабет (СД) 2-го типа, остеопороз, развитие которых также связано с хроническим воспалением [1]. Изучение патогенеза РА позволило выявить многочисленные «неревматологические» функции провоспалительных цитокинов, например способность вмешиваться в различные этапы метаболизма глюкозы. Показано, что фактор некроза опухоли (ФНО) α и интерлейкин (ИЛ) 6 нарушают синтез и работу инсулиновых рецепторов и внутриклеточного транспорта глюкозы в мышцах, жировой ткани, печени, наряду с ИЛ1 β угнетают секрецию инсулина, вызывают апоптоз β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [2]. РА можно рассматривать как модель для изучения нарушений углеводного обмена (НУО). В нескольких исследованиях у больных РА продемонстрировано снижение уровня функциональных возможностей β -клеток и нарастание инсулинорезистентности периферических тканей [3–5].

Взаимным потенцированием воспаления и НУО (дисбаланса метаболизма глюкозы) пытаются объяснить то, что сочетание двух заболеваний (РА и СД) в большей степени, чем изолированный РА или СД, увеличивает риск развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, хронической болезни почек, дислипидемии, язв нижних конечностей, ретинопатии и поражения периферических артерий [6, 7]. Прогрессирование макро- и микрососудистых осложнений в свою очередь утяжеляет течение основных заболеваний, снижает качество жизни больных, затрудняет применение лекарственной терапии и нефармакологических методов, значительно увеличивает затраты на лечение. Все это позволяет выделить пациентов с сочетанием РА и НУО в особую группу наиболее тяжелых больных с неблагоприятным прогнозом. Однако сведения о частоте СД и других НУО у больных РА в литературе крайне малочисленны и противоречивы.

Целью нашего исследования является оценка частоты НУО (СД и гипергликемии натощак – ГН) в когорте пациентов с РА и их возможного влияния на течение артрита.

Материал и методы. В исследование включено 165 пациентов (28 мужчин, 137 женщин), средний возраст – 55 [47;61] лет с диагнозом РА согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. [8], подписавших информированное согласие. Критериями исключения были возраст моложе 18 и старше 85 лет, IV функциональный класс (ФК) по классификации ACR.

Стандартное клиническое исследование включало подсчет числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, оценку общего состояния здоровья пациента (ООЗП) по визуальной аналоговой шкале, определение уровня СРБ, IgM

ревматоидного фактора (РФ) иммунонефелометрическим методом (BN ProSpec, Siemens, Германия) и концентрации антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) иммуноферментным методом (Axis-Shield Diagnostics, Великобритания), рентгенографию кистей и стоп. Активность РА оценивали с помощью индекса DAS28 [9].

Характеристика пациентов и проводимой на момент включения в исследование терапии глюкокортикоидами (ГК), базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными базисными препаратами (ГИБП) представлена в таблице.

Проводили опрос пациентов для выявления осведомленности о наличии у них НУО и исследование уровня глюкозы натощак в венозной плазме для скрининга гипергликемии. Согласно принятым на настоящий момент критериям ВОЗ, уровень глюкозы $<6,1$ ммоль/л расценивали как норму, $\geq 7,0$ ммоль/л – как СД, промежуточные результаты ($\geq 6,1$ и $<7,0$ ммоль/л) – как ГН [10].

Измеряли рост и массу тела пациентов, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

ИМТ $<18,5$ кг/м² соответствовал дефициту массы тела, от 18,5 до 24,9 кг/м² – норме, от 25 до 29,9 кг/м² – избыточной массе тела, а ≥ 30 кг/м² – ожирению.

Статистическую обработку данных осуществляли на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики (программа Statistica 8.0, StatSoft.Inc., USA). Переменные представлены в виде медианы (Me) с указанием верхнего и нижнего квартилей [25-й; 75-й перцентиль]. Достоверность различий между тремя несвязанными группами оценивали с помощью теста Краскела – Уоллеса, между двумя несвязанными группами – с помощью критериев Манна – Уитни и χ^2 ; взаимосвязь признаков – с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Статистическая значимость показателем была определена как $p < 0,05$.

Результаты исследования. По данным опроса, 11 из 165 пациентов с РА (6,7%) знали о наличии у них СД. В 2 случаях речь шла о СД 1-го типа, дебютировавшем за 14 и 18 лет до появления симптомов РА. У 9 больных был СД 2-го типа, развившийся в среднем в возрасте 51 [45; 53] года. В большинстве случаев диагноз СД 2-го типа был установлен через 2–14 лет после диагноза РА, у 1 пациентки оба заболевания манифестировали одновременно, еще в 1 случае СД 2-го типа на 28 лет предшествовал появлению артрита. Антидиабетические препараты получали 9 из 11 пациентов: инсулин – 2 больных с СД 1-го типа, метформин – 5, производные сулфонилмочевины – 2, ингибитор дипептидилпептидазы 4 – 1 пациент с СД 2-го типа.

На отсутствие НУО указали 154 пациента, однако у 10 (6,5%) из них концентрация глюкозы в плазме крови превы-

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

Клиническая характеристика больных РА

Клиническая характеристика	Показатель
Женщины/мужчины, n	137(83)/28(17)
Возраст, Ме [25%;75%], годы	55 [47; 61]
Длительность РА, Ме [25%;75%], годы	4 [1; 9]
Ранний РА (длительность заболевания ≤1 года), n	53 (32,1)
Серопозитивность, n:	
IgM РФ	138 (83,6)
АЦЦП	130 (78,8)
Активность РА по DAS28, n:	
1 – низкая (DAS28<3,2)	48 (29,1)
2 – умеренная (DAS28 = 3,2–5,1)	80 (48,5)
3 – высокая (DAS28 >5,1)	37 (22,4)
Рентгенологическая стадия РА, n:	
I	15 (9,1)
II	89 (53,9)
III	38 (23,0)
IV	23 (14,0)
Внесуставные проявления, n	28 (17,0)
ФК, n:	
I	39 (23,6)
II	103 (62,4)
III	23 (14,0)
Прием ГК, n	67 (40,6)
Доза ГК (в пересчете на преднизолон), Ме [25%; 75%], мг/сут	5 [5,0; 7,5]
Терапия БПВП, n:	
МТ	140 (84,8)
ЛЕФ	120 (72,7)
ЛЕФ	14 (8,5)
другие БПВП (СУЛЬФ, АЗА, плаквенил)	8 (4,8)
Терапия ГИБП, n:	39 (23,7)
ингибиторы ФНОα	17 (10,3)
АБЦ	9 (5,5%)
РТМ	11 (6,7)
ТЦЗ	2 (1,2)

Примечание. В круглых скобках – показатели в процентах. МТ – метотрексат; ЛЕФ – лефлуномид; СУЛЬФ – сульфасалазин; АЗА – азатиоприн; АБЦ – абатацепт; РТМ – ритуксимаб; ТЦЗ – тоцилизумаб.

шала 6,1 ммоль/л; у 8 больных уровень глюкозы соответствовал градации ГН, еще у 2 пациентов с уровнем глюкозы 7,27 и 7,3 ммоль/л можно было заподозрить впервые выявленный СД 2-го типа. Таким образом, суммарно различные типы НУО при опросе и скрининговом лабораторном обследовании имелись у 21 (12,7%) из 165 пациентов с РА.

Пациенты с ГН оказались старше (60 [55; 68] лет), чем больные с СД (55 [54; 62] лет) и с нормальным уровнем глюкозы (55 [46; 60] лет), хотя различия по возрасту не были достоверными ($p=0,056$), возможно, из-за небольшого числа участников в группе.

Пациенты с установленным ранее СД, ГН и нормогликемией не различались по длительности РА ($p=0,21$), уровню СОЭ ($p=0,84$), СРБ ($p=0,53$), ЧПС ($p=0,41$). Однако больные с СД оценивали свое состояние как более тяжелое (ООЗП 60 [40; 75] мм), чем пациенты с ГН (ООЗП 45 [30; 70] мм) и нормальным уровнем глюкозы (ООЗП 40 [20; 50] мм, $p=0,05$). Кроме того, больные с нарушениями углеводного обмена

имели большее ЧБС: при СД – 9 [6; 15], при ГН – 15 [6; 19], при нормогликемии – 4 [2; 7] и большую активность РА по индексу DAS28: 4,8 [3,8; 6,0], 4,6 [4,0; 5,9] и 3,9 [3,0; 4,9] баллов соответственно ($p=0,02$).

Дефицит массы тела наблюдался у 6 (3,6%) больных, нормальную массу тела имели 63 (38,3%), избыточную – 57 (34,5%), ожирение – 39 (23,6%). ИМТ не различался в группах больных с СД, ГН и нормогликемией ($p=0,14$).

У пациентов, принимавших ГК, уровень гликемии натощак был ниже (5,1 [4,7; 5,5] ммоль/л), чем у больных без ГК (5,4 [5,0; 5,9] ммоль/л, $p=0,001$), причем влияние на концентрацию глюкозы оказывала не доза препарата ($r=0,008$, $p=0,95$), а ИМТ ($r=0,3$, $p=0,01$). У пациентов, не получавших ГК, подобной корреляции между ИМТ и уровнем глюкозы не прослеживалось ($r=0,16$, $p=0,12$).

Обсуждение. В настоящее время распространенность СД столь высока, что все чаще говорят о «новой пандемии», причем наряду с ожирением и наследственной предрасположенностью в качестве возможных причин называют аутоиммунные реакции и воспаление. По данным Государственного регистра СД, на 1.01.2011 г. в России по обращаемости зарегистрировано 3 млн 357 тыс. больных СД, из них 90% – это больные СД 2-го типа [11]. Еще большее число людей имеют другие типы НУО (ГН и нарушение толерантности к глюкозе) – потенциально обратимые состояния «преддиабета», нередко ассоциирующиеся с ожирением. Накапливается все больше доказательств участия провоспалительных цитокинов в патогенезе НУО, что делает актуальным изучение этого состояния у пациентов с РА, который является классической моделью хронического аутоиммунного воспаления.

Данные опроса и такого простого и широко доступного лабораторного метода обследования, как определение уровня глюкозы натощак в венозной плазме, позволили нам выявить СД или ГН у каждого 8-го пациента.

В различных когортах больных РА распространенность СД колеблется от 7 до 17% [12–15]. Следует отметить, что в исследованиях, как правило, учитываются только случаи СД 2-го типа, о которых знают сами пациенты (так называемые self-reported), или берутся сведения из электронных медицинских баз с кодами диагнозов, а СД 1-го типа является критерием исключения и не принимается в расчет. О наличии СД (как 1-го, так и 2-го типа) сообщили 6,7% больных РА.

Нередко отсутствие яркой симптоматики приводит к тому, что человек долгое время не подозревает о наличии у него НУО, поэтому в популяционных эпидемиологических

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

исследованиях распространенность СД превышает зарегистрированную в 2–3 раза [11, 16]. Мы также столкнулись с 2 пациентами с не диагностированным ранее СД 2-го типа. Кроме того, при лабораторном обследовании было выявлено 8 больных с ГН. Таким образом, частота НУО в нашей когорте увеличилась до 12,7%.

Несколько более высокая распространенность СД и ГН продемонстрирована J. Primdahl и соавт. [14], изучавшими факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при РА: СД имели 9%, ГН – 14,3% пациентов. Возможно, различия связаны с особенностями формирования когорты и методологией: в датском исследовании пациенты были старше примерно на 9 лет и чаще имели избыточную массу тела и ожирение, при этом ГН соответствовал уровень глюкозы натощак $\geq 6,0$ ммоль/л, а не $\geq 6,1$ ммоль/л, как в нашей работе.

В исследовании J.N. Hoes и соавт. [5], в котором для диагностики НУО использовали не определение уровня глюкозы в плазме крови натощак, а пероральный глюкозотолерантный тест, было обнаружено 19% пациентов с СД 2-го типа и 35% больных с ГН и нарушением толерантности к глюкозе. С развитием СД 2-го типа ассоциировались высокие куммулятивная и суточная дозы ГК, однако при учете ряда факторов, в том числе текущей активности РА (по DAS28), ИМТ, пола и возраста, длительности болезни, корреляция для суммарной дозы уменьшалась, а для ежедневной исчезала. По мнению авторов, основной механизм воздействия ГК на углеводный обмен связан с усилением инсулинорезистентности тканей.

По данным J.Al-Bishri и соавт. [17], пациенты с РА без СД получали преднизолон реже, чем больные с сочетанием двух заболеваний. Интересно, что использование ГК в данной когорте носило массовый характер (преднизолон принимали 81% участников исследования), что, по-видимому, и привело к беспрецедентно высокой частоте СД (30,9%).

В нашей работе прием ГК не ассоциировался с наличием СД или ГН, а уровень гликемии был выше у пациентов, не получавших этих препаратов. Сходные результаты продемонстрировали M.G. Vurt и соавт. [18] у больных с различными ревматическими заболеваниями на фоне длительной терапии ГК. Этот факт можно объяснить усилением синтеза и базальной секреции инсулина под действием ГК, что наблюдали и D. Den Uyl и соавт. [19] при кратковременном назначении высоких доз преднизолона.

Хотя избыточную массу тела и ожирение имели 58,1% пациентов в нашей когорте, мы отметили корреляцию между ИМТ и концентрацией глюкозы только в случае приема ГК, что, по-видимому, связано с сочетанным снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и усугублением инсулинорезистентности.

Ранее при РА были показаны увеличение индекса НОМА-IR, отражающего инсулинорезистентность, и его взаимосвязь с уровнями провоспалительных цитокинов (ФНО α и ИЛ6), острофазовых показателей (СОЭ, СРБ), активностью РА (по DAS28) и функциональными нарушениями [4, 20]. Однако сведения о влиянии НУО на РА в литературе практически отсутствуют. В нашем исследовании больные с НУО оценивали свое состояние как более тяжелое, имели большее ЧБС. Это изменение субъективных показателей приводило к росту DAS28, хотя СОЭ, СРБ, ЧПС при наличии СД, ГН и при нормогликемии значимо не различались. Данный факт обязательно следует учитывать ревматологам при оценке активности РА у пациентов с НУО.

Таким образом, наше исследование продемонстрировало большую частоту СД и ГН у больных РА и взаимосвязь НУО с активностью артрита, преимущественно за счет изменения субъективных показателей (ООЗП, ЧБП). ИМТ коррелировал с наличием НУО только у больных, принимавших ГК.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):163–9. [Nasonov EL, Karateev DE. Use of genetically engineered biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis: general characteristics (a lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):163–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-645>.
2. Wieser V, Moschen AR, Tilg H. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2013 Apr;61(2):119–25. DOI: 10.1007/s00005-012-0210-1. Epub 2013 Jan 10. Review.
3. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta-cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2765–75. DOI: 10.1002/art.22053.
4. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):2105–12. DOI: 10.1002/art.23600.
5. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1887–94. DOI: 10.1136/ard.2011.151464.
6. Lindhardsen J, Lindhardsen J, Ahlehoff O, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):929–34. DOI: 10.1136/ard.2010.143396. Epub 2011 Mar 9.
7. Bartels CM, Saucier JM, Thorpe CT, et al. Monitoring diabetes in patients with and without rheumatoid arthritis: a Medicare study. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jul 18;14(4):R166. DOI: 10.1186/ar3915.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310302>.
9. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):44–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380107>.
10. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Александров АА и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск). Сахарный диабет. 2011;(S3):2–72. [Dedov II, Shestakova MV, Aleksandrov AA, et al. Algorithms of Specialized Medical Care for Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes mellitus*. 2011;(S3):2–72. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-5612>.
11. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Аметов АС и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2011;4:6–17. [Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, et al. Russian Association of Endocrinologists expert consensus document

- on initiation and intensification of antyhyperglycaemic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2011;(4):6–17. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-5810>.
12. Santos MJ, Vinagre F, Silva JJ, et al. Cardiovascular risk profile in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of female patients. *Acta Reumatol Port*. 2010 Jul-Sep;35(3):325–32.
13. Labitigan M, Bahce-Altuntas A, Kremer JM, et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Apr;66(4):600–7. DOI: 10.1002/acr.22185.
14. Primdahl J, Clausen J, Horslev-Petersen K. Results from systematic screening for cardiovascular risk in outpatients with rheumatoid arthritis in accordance with the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1771–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203682.
15. Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU. Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):512–21. DOI: 10.1002/acr.20414.
16. Сунцов ЮИ, Болотская ЛЛ, Маслова ОВ, Казаков ИВ. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. Сахарный диабет. 2011;(1):15–8. [Suntsov YuI, Bolotskaya LL, Maslova OV, Kazakov IV. Epidemiology of diabetes mellitus and prognosis of its prevalence in the Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2011;(1):15–18. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-6245>.
17. Al-Bishri J, Attar S, Bassuni N, Al-Nofaiey Y, et al. Comorbidity profile among patients with rheumatoid arthritis and the impact on prescriptions trend. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013 Apr 4;6:11–8. DOI: 10.4137/CMAMD.S11481. Print 2013.
18. Burt MG, Willenberg VM, Petersons CJ, et al. Screening for diabetes in patients with inflammatory rheumatological disease administered long-term prednisolone: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jun;51(6):1112–9. DOI: 10.1093/rheumatology/kes003. Epub 2012 Feb 12.
19. Den Uyl D, van Raalte DH, Nurmohamed MT, et al. Metabolic effects of high-dose prednisolone treatment in early rheumatoid arthritis: balance between diabetogenic effects and inflammation reduction. *Arthritis Rheum*. 2012 Mar;64(3):639–46. DOI: 10.1002/art.33378.
20. Crowson CS, Myasoedova E, Davis JM 3rd, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease. *J Rheumatol*. 2011 Jan;38(1):29–35. DOI: 10.3899/jrheum.100346. Epub 2010 Oct 15.

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

Роль генетического полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) в патогенезе ювенильного идиопатического артрита: теоретические и практические аспекты

Костик М.М.¹, Щеплягина Л.А.², Ларионова В.И.³

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г.И. Турнера», Санкт-Петербург, Россия

¹194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2; ²129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ³196603, Санкт-Петербург, Пушкин, Парковая ул., 64–68

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, связанное с нарушением работы иммунной системы. Особенности течения ЮИА могут быть генетически детерминированы.

Цель исследования – дать оценку активности ЮИА у детей с *ApaI* и *BsmI* полиморфными генотипами гена рецептора витамина D (VDR).

Материал и методы. В исследование включен 71 ребенок, страдающий ЮИА. На момент включения в исследование все пациенты находились в активном состоянии болезни. Оценка активности ЮИА осуществлялась при помощи наиболее часто используемых клинических и лабораторных показателей, в том числе суставного индекса Ричи (СИР), индексов JADAS10, JADAS27, JADAS71, CDAI, DAS и DAS28. Молекулярно-генетические исследования – определение *ApaI* и *BsmI* полиморфизмов гена VDR при помощи полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом.

Результаты исследования. Мальчики – носители генотипа *bb BsmI* полиморфного маркера гена VDR – имели достоверно более высокие показатели активности ЮИА, измеренного при помощи СИР ($p=0,03$), индексов DAS ($p<0,05$), JADAS10 ($p=0,04$), JADAS27 ($p=0,04$) и JADAS71 ($p=0,04$) по сравнению с носителями аллеля *B* (*BB+Bb* генотипы).

Заключение. Носительство генотипа *bb BsmI* полиморфного маркера гена VDR связано с высокой активностью ЮИА, что может рассматриваться как маркер неблагоприятного прогноза у мальчиков, больных ЮИА.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит; воспаление; ген рецептора витамина D.

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

Для ссылки: Костик ММ, Щеплягина ЛА, Ларионова ВИ. Роль генетического полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) в патогенезе ювенильного идиопатического артрита: теоретические и практические аспекты. Современная ревматология. 2014;(3):28–33.

Role of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis: Theoretical and practical aspects

Kostik M.M.¹, Sheplyagina L.A.², Larionova V.I.³

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia; ³G.I. Turner Pediatric Orthopedics Research Institute, Saint Petersburg, Russia

¹2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100; ²61/2, Shchepkin St., Moscow 129110;

³64-68 Parkovaya St., Pushkin, Saint Petersburg 196603

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic inflammatory joint disease associated with impaired immune system performance. The specific features of JIA may be genetically determined.

Objective: to assess JIA activity in children with vitamin D receptor (VDR) gene *ApaI* and *BsmI* polymorphism genotypes.

Subjects and methods. The investigation enrolled 71 patients with JIA. When included in the investigation, all the patients were in an active state of disease. JIA activity was assessed using the most commonly used clinical and laboratory indicators, including the Ritchie articular index (RAI), JADAS10, JADAS27, JADAS71, CDAI, DAS, and DAS28. Molecular genetic studies determined VDR gene *ApaI* and *BsmI* polymorphisms by polymerase chain reaction, followed by restriction analysis.

Results. The boys who were carriers of a *bb BsmI* polymorphic marker in the VDR gene had a significantly higher activity of JIA measured by RAI ($p=0.03$), DAS ($p<0.05$), JADAS10 ($p=0.04$), JADAS27 ($p=0.04$), and JADAS71 ($p=0.04$) than those who were carriers of *B* allele (*BB + Bb* genotypes).

Conclusion. The carriage of the VDR gene *bb BsmI* genotype of the polymorphic marker is associated with high JIA activity, which may be regarded as a marker of poor prognosis in boys with JIA.

Key words: juvenile idiopathic arthritis; inflammation; vitamin D receptor gene.

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

For reference: Kostik MM, Sheplyagina LA, Larionova VI. Role of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis: Theoretical and practical aspects. Modern Rheumatology Journal. 2014;(3):28–33.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-28-33>

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, поражающее детей в возрасте до 16 лет [1]. ЮИА — полиэтиологическое заболевание с многофакторным механизмом патогенеза. Важная роль в патогенезе заболевания принадлежит нарушению иммунитета. Хроническое воспаление при ЮИА связано с разными иммунопатологическими реакциями, такими как выработка аутоантител и аутореактивных клонов лимфоцитов, а также нарушением механизмов толерантности к собственным антигенам. Нарушение работы клеток иммунной системы проявляется избыточной продукцией провоспалительных цитокинов. Механизмы нарушения физиологического контроля иммунной системы у пациентов с ЮИА до конца не выяснены. Постоянный поиск факторов, способных повлиять на иммунную систему и устранить дисбаланс в ее работе, позволил выявить связь дефицита витамина D с риском развития ряда аутоиммунных заболеваний. Витамин D способен регулировать функции иммунной системы, обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противоопухолевым эффектом. Наличие рецепторов к витамину D на большом количестве разных клеток (тимоциты, Т- и В-лимфоциты, клетки костного мозга, альвеолярные макрофаги) подчеркивает оправданность поиска его новых функций [2].

Работы, в которых подчеркивается роль витамина D в патогенезе любого воспаления, немногочисленны.

Иммунотропные эффекты витамина D реализуются при помощи его активной формы — кальцитриола, или 1,25-дигидроксивитамина D₃ [1,25(OH)₂D₃]. Кальцитриол D₃ (D-гормон) взаимодействует с рецепторами на антигенпрезентирующих клетках, Т- и В-лимфоцитах [3] и способен подавлять созревание дендритных клеток, экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса, блокировать синтез молекул костимуляции и провоспалительных цитокинов [4, 5]. Показана роль D-гормона в поддержании баланса Т-лимфоцитов и формировании толерантности за счет увеличения числа Т-регуляторных лимфоцитов [6], стимуляции апоптоза активированных В-лимфоцитов, что приводит к уменьшению синтеза аутоантител [7].

D-гормон, проникая в ядро клетки, связывается со своим ядерным рецептором, который кодируется геном рецептора витамина D (*VDR*). Комплекс гормон–рецептор реализует свой эффект через систему транскрипционных факторов либо непосредственно связываясь с функционально-активными участками генов, что приводит к торможению синтеза провоспалительных цитокинов [8, 9].

Дефицит витамина D — достаточно распространенное явление среди пациентов, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями. На основании этих данных, а также экспериментальных работ, выполненных на животных, многие исследователи рассматривают витамин D как один из важных факторов, связанных с нарушением ауто толерантности [3] и развитием аутоиммунных заболеваний, таких как антифосфолипидный синдром [10, 11], системная красная волчанка [12], дерматомиозит, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, бронхиальная астма, псориаз и многие другие [13–15]. Противовоспалительный эффект витамина D продемонстрирован на примере связи высокой активности ревматоидного артрита у взрослых, а также выраженности болевого синдрома с наиболее низкими уровнями 25(OH)D₃ в крови [16]. На животных моделях системной

красной волчанки показано, что назначение витамина D уменьшает выраженность ряда проявлений болезни, однако эти данные не воспроизводимы у людей [17]. Исследования на мышинных моделях диабета показали, что NOD-мыши с дефицитом витамина D имели повышенный риск развития инсулинзависимого сахарного диабета [18], тогда как дотация витамина D уменьшала у них этот риск [19].

Вариабельность биологических эффектов витамина D связана с наличием более чем 245 полиморфизмов, часть из которых обладают известными биологическими эффектами, тогда как роль других в настоящее время не до конца изучена [20]. Большое число полиморфных генетических вариантов объясняет вариабельность и многообразие биологических свойств витамина D. Полиморфные генетические варианты могут оказывать как качественное, так и количественное влияние. Более низкий уровень 25(OH)D₃, а также большая частота дефицита витамина D (<20 нг/мл) были выявлены у носителей генотипа bb BsmI полиморфного маркера гена *VDR* [21]. Показано, что носительство полиморфных генетических вариантов сопряжено с разным уровнем витамина D [25-(OH)-D₃] в крови, снижение которого, как известно, связано с повышенным риском возникновения аутоиммунных заболеваний [22–24].

Предшествующие исследования показали наличие взаимосвязи между определенными полиморфизмами гена *VDR* и риском развития аутоиммунных заболеваний, таких как бронхиальная астма, целиакия, инсулинзависимый сахарный диабет [25–27], однако прямых доказательств влияния конкретных аллелей гена на механизм воспаления, а также на дисфункцию иммунной системы нет. Исследования, посвященные связи генетических полиморфизмов гена *VDR* и ЮИА, единичны и не дают ответа на этот вопрос.

Детский возраст пациентов, связь витамина D с ростом и развитием ребенка, становлением иммунной системы, а также известная роль его в патогенезе целого ряда воспалительных заболеваний послужили поводом к проведению данного исследования. Учитывая представленные данные, оправдан интерес к изучению роли отдельных полиморфизмов в патогенезе заболеваний соединительной ткани, сопровождающихся воспалительной и иммунопатологической реакцией.

Целью нашего исследования было установление связи двух наиболее ассоциированных с развитием аутоиммунных заболеваний генетических полиморфизмов гена *VDR* с особенностями течения ЮИА.

Материал и методы. В исследование вошел 71 ребенок, страдающий ЮИА. На момент включения в исследование все пациенты находились в активной стадии заболевания. Для оценки активности ЮИА применяли такие показатели, как продолжительность утренней скованности, суставной индекс Ричи (СИР), число активных суставов, число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, функциональный класс (ФК) по Штейнбрюкеры, показатели визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) по мнению врача и родителей пациента, СОЭ, уровень СРБ. Общая оценка состояния пациента родителем, оценка боли, а также общая врачебная оценка заболевания производятся по 100-миллимитровой ВАШ, где оценка «0» обозначает отсутствие боли, активности заболевания, нормальное общее состояние, тогда как оценка «100» соответствует максимальной выраженности

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

Таблица 1. Характеристика основных индексов, применяемых для оценки ЮИА

Показатели	JADAS71	JADAS27	JADAS10	DAS28	CDAI
ООЗ врачом	ВАШ 0–10 см	ВАШ 0–10 см	ВАШ 0–10 см	–	ВАШ 0–10 см
ООЗ родителем пациента	ВАШ 0–10 см	ВАШ 0–10 см	ВАШ 0–10 см	ВАШ 0–1,4 см	ВАШ 0–10 см
Число активных суставов (диапазон)	0–71	0–27	0–10	–	–
ЧПС (диапазон)	–	–	–	28 суставов, квадратный корень	0–28
ЧБС (диапазон)	–	–	–	28 суставов, квадратный корень	0–28
Реактанты острой фазы (диапазон)	Нормализованная СОЭ (0–10)	Нормализованная СОЭ (0–10)	Нормализованная СОЭ (0–10)	Логарифм СОЭ	Нормализованная СОЭ (0–10)
Диапазон результатов	0–101	0–57	0–40	0,49–9,07	0–76

указанных параметров. Мы также использовали индексы DAS28, JADAS10, JADAS 27, 71 и CDAI.

Индекс Ричи характеризует болезненность суставов при пальпации по следующей шкале: 0 – нет боли; 1 – пациент говорит о том, что пальпация болезненна; 2 – пациент морщится; 3 – пациент отдергивает руку или отстраняется от исследователя. При определении ЧПС оценивали 44 сустава: 0 – нет припухлости, 1 – есть припухлость (видимая или пальпируемая); максимальное значение – 44 балла.

Для расчета индексов DAS (Disease Activity Score) и DAS28 используют формулу, содержащую следующий набор показателей: индекс Ричи, ЧПС, СОЭ (мм/ч), общая оценка здоровья (ООЗ) по 100-миллиметровой ВАШ. Для вычисления DAS и DAS28 использовали компьютерный алгоритм (www.das-score.nl):

$DAS (4 \text{ параметра}) = 0,53938 \cdot \sqrt{СИП} + 0,06465 \cdot (ЧПС44) + 0,330 \cdot \ln(СОЭ) + 0,224;$

$DAS28 (4 \text{ параметра}) = 0,56 \cdot \sqrt{ЧБС28} + 0,28 \cdot (ЧПС28) + 0,70 \cdot \ln(СОЭ) + 0,014 \cdot ООЗ [28, 29].$

Индекс JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), применяемый для оценки активности ЮИА, существует в трех версиях – по числу суставов, оцениваемых в момент исследования (71, 27 или 10) [30]. Во всех трех версиях оцениваются ООЗ врачом по шкале ВАШ (0–10 см), ООЗ родителем пациента по ВАШ (0–10 см), число активных суставов и нормализованный показатель СОЭ, рассчитываемый по формуле: $(СОЭ, \text{мм/ч} - 20)/10$, при этом $СОЭ < 20 \text{ мм/ч}$ приравнивается к 0, а $СОЭ > 120 \text{ мм/ч}$ приравнивается к 120. Для расчета индекса CDAI (Clinical Disease Activity Index) используются те же два показателя – ООЗ врачом и родителем пациента по 10-сантиметровой ВАШ, а также ЧПС и ЧБС (0–28) [29–34]. Характеристика индексов дана в табл. 1.

Молекулярно-генетические исследования – определение AраI- и BsmI-полиморфизмов гена *VDR* – осуществляли по ранее описанным методикам при помощи полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. Выбор данных полиморфизмов не случаен, так как ранее неоднократно была показана их роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний. При наличии AраI-полиморфного сайта рестрикции продукт амплификации размером 740 пар оснований (п. о.) подвергался рестрикции с образованием фрагментов в 210 и 530 п. о., что позволило определять

следующие генотипы: AA (740 п. о.), Aa (210 п. о., 530 п. о., 740 п. о.) и aa (210 п. о. и 530 п. о.). При наличии BsmI-полиморфного сайта рестрикции продукт амплификации, размером 825 п. о., подвергался рестрикции с образованием фрагментов в 175 и 650 п. о., что позволило определять генотипы BB (825 п. о.), Bb (175 п. о., 650 п. о., 825 п. о.) и bb (175 п. о. и 650 п. о.). В связи с низкой встречаемостью полиморфного BB-генотипа BsmI-полиморфного маркера гена *VDR* как в нашей выборке ($n=2$), так и в популяции в целом сравнивали носителей аллеля B (BB- и Bb-генотипы) с носителями генотипа bb (т. е. не имеющими аллель B).

Статистический анализ выполнен при помощи пакета статистических программ Statistica 6.0. Применялось несколько видов статистической обработки полученного материала: методы описательной статистики (определялись медиана и интерквартильный размах), χ^2 , точный критерий Фишера, для сравнения трех групп использовался ANOVA тест Краскела – Уоллеса, для сравнения двух групп – тест Манна – Уитни. Во избежание эффекта множественных сравнений применялась поправка Бонферрони.

Результаты исследования и их обсуждение. Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали девочки, большая часть пациентов были школьного возраста. По характеру суставного поражения преобладали больные с суставными формами артрита. Доля пациентов с наиболее тяжелой формой ЮИА (системный артрит) была сравнительно небольшой (5,6%), по сравнению с популяционными данными (до 15%). Системные глюкокортикоиды (ГК) получали 23,9% детей. Все пациенты имели выраженные клинические и лабораторные признаки активной стадии заболевания, такие как число активных суставов и ЧБС, продолжительность утренней скованности, высокие индексы активности заболевания. У большей группы пациентов был высокий ФК, отражающий степень повреждения суставов и наличие значимых функциональных нарушений. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, по полу, возрасту и показателям активности ЮИА представлена в табл. 2.

При проведении сравнительного анализа ряда клинических, лабораторных и комбинированных показателей у носителей разных полиморфных генотипов выявлены половые различия между мальчиками и девочками. Из двух изучаемых нами полиморфизмов гена *VDR* только

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

Таблица 2. Демографические показатели, активность ЮИА (n=71)

Показатель	Значение
Возраст, годы	13 (9; 15)
Число девочек, n (%)	51 (71,8)
Субтип артрита, n (%):	
олигоартрит	37 (52,1)
полиартрит	30 (42,3)
системный артрит	4 (5,6)
Получали системные ГК, n (%)	17 (23,9)
Возраст дебюта, годы*	6,0 [3,0; 11,0]
Длительность ЮИА, годы*	4,0 [1,0; 7,0]
Продолжительность утренней скованности, мин*	30,0 [15,0; 210,0]
JADAS10*	9,5 [5,9; 16,2]
СДАГ*	13,5 [8,5; 27,2]
Число активных суставов*	3,0 [1,0; 8,0]
ЧБС	4,0 [2,0; 8,0]
ООЗ врача, мм ВАШ*	30,0 [20,0; 55,0]
ООЗ родителей, мм ВАШ*	30,0 [20,0; 55,0]
СИР*	6,0 [3,0; 18,0]
DAS*	2,42 [1,8; 4,0]
DAS28*	3,2 [2,4; 4,4]
ФК, n (%):	
I	37 (52,1)
II	21 (29,6)
III	12 (16,9)
IV	1 (1,4)
СОЭ, мм/ча	6,0 (4,0; 15,0)
Уровень СРБ, мг/л	3,5 (2,2; 6,0)

Примечание. * – данные представлены в виде: медиана [25-й; 75-й перцентили].

BsmI- полиморфизм оказался связан с различиями в активности ЮИА среди мальчиков. Мальчики с генотипом bb BsmI полиморфного маркера гена VDR имели более высокие показатели активности ЮИА, оцененной при помощи индексов активности, таких как СИР (см. рисунок), ин-

логическими факторами развития заболевания, однако они способны определять биологическую вариабельность генов, а также оказывать модулирующий эффект в «критические» периоды развития организма. В нашем исследовании bb-генотип BsmI полиморфного маркера гена VDR может рас-

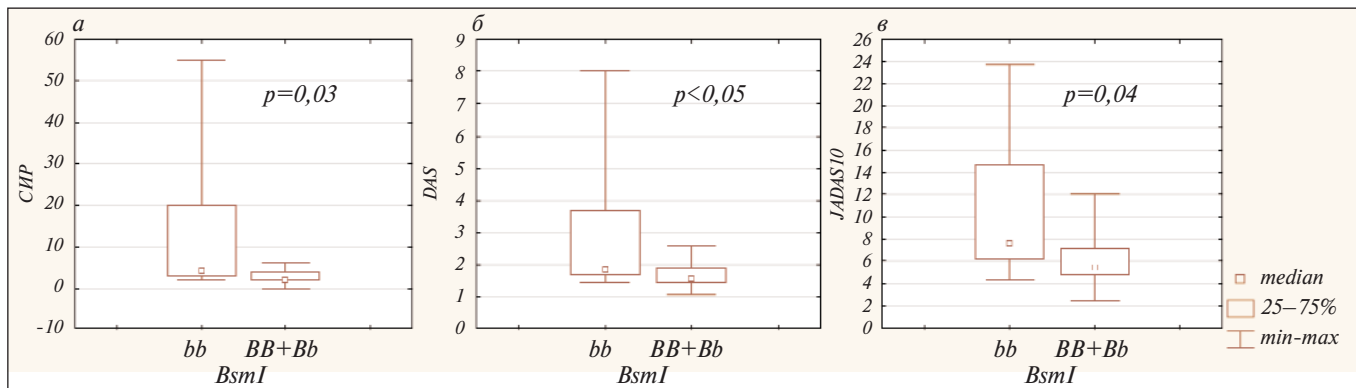
дексы DAS, JADAS10, JADAS27 (p=0,04) и JADAS71 (p=0,04), по сравнению с мальчиками, имевшими аллель В (BB+Bb генотипы). Связи АраI полиморфных генотипов гена VDR с параметрами активности ЮИА не выявлено. Низкие уровни витамина D, а также более высокая частота дефицита витамина D, ранее выявленная у носителей генотипа bb [21], могут объяснять наличие более высокой воспалительной активности у носителей генотипа bb гена VDR, страдающих ЮИА.

В нашем исследовании выявлены различия, связанные с полиморфными генотипами, только среди мальчиков, что согласуется с данными об особенностях течения ЮИА у мальчиков и девочек. За исключением системного подтипа, девочки чаще болеют ЮИА, чем мальчики.

При ЮИА генетические факторы способны по-разному реализовывать свои эффекты у девочек по сравнению с мальчиками. Показано, что девочки с ЮИА имели большую частоту HLA-G (14 п. о.) инсерционно-делеционного полиморфизма по сравнению со здоровыми сверстницами, при этом подобные изменения наблюдались только у девочек с ЮИА при любом субтипе болезни [35].

Аллель G и генотип GG VcII полиморфного маркера гена ГК-рецептора был ассоциирован с более высокой активностью только у девочек с ЮИА, что указывает на существование половых различий в реализации генетической программы [36].

Заключение. Полиморфные генетические маркеры не являются этиологическими факторами развития



СИР (а), индексы DAS (б) и JADAS10 (в) у мальчиков с BsmI-полиморфными генотипами VDR

смагиваться как маркер неблагоприятного прогноза у мальчиков с ЮИА. Раннее выявление пациентов с неблагоприятным течением заболевания позволило бы максимально рано оптимизировать терапию и повлиять на течение и исходы заболевания. Исследование уровней витамина D в

крови таких пациентов даст возможность более широко внедрять терапию витамином D, что сможет как повлиять на течение данного заболевания, так и уменьшить негативные последствия дефицита витамина D для развивающегося организма.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767–78. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60363-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60363-8).
- Malerba G, Pignatti PF. A review of asthma genetics: gene expression studies and recent candidates. *J Appl Genet*. 2005;46(1):93–104.
- Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(3):210–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken394>
- Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(1–2):93–101. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmb.2005.06.002>.
- Baeke F, van Etten E, Gysemans C, et al. Vitamin D signaling in immune-mediated disorders: evolving insights and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med*. 2008;29(6):376–387. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2008.05.004>.
- Daniel C, Sartory NA, Zahn N, et al. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324(1):23–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.107.127209>.
- Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol*. 2007;179(3):1634–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimm.179.3.1634>.
- Zella LA, Kim S, Shevde NK, Pike JW. Enhancers located within two introns of the vitamin D receptor gene mediate transcriptional autoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Mol Endocrinol*. 2006;20(6):1231–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/me.2006-0015>. Epub 2006 Feb 23.
- Altmüller J, Palmer LJ, Fischer G, et al. Genomewide scans of complex human diseases: true linkage is hard to find. *Am J Hum Genet*. 2001;69(5):936–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/324069>.
- Agmon-Levin N, Blank M, Zandman-Goddard G, et al. Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):145–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.134817>.
- Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci*. 2007;1109:385–400. DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1398.044>.
- Broder AR, Tobin JN, Putterman C. Disease-specific definitions of vitamin D deficiency need to be established in autoimmune and non-autoimmune chronic diseases: a retrospective comparison of three chronic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R191. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3161>.
- Bell DS. Protean manifestations of vitamin D deficiency, part 2: deficiency and its association with autoimmune disease, cancer, infection, asthma, dermatopathies, insulin resistance, and type 2 diabetes. *South Med J*. 2011;104(5):335–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.SMJ.0000397893.94525.0e>.
- Roth DE, Jones AB, Prosser C, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *J Infect Dis*. 2008;197(5):676–80. DOI: 10.1086/527488.
- Bogunia-Kubik K, Middleton P, Norden J, et al. Association of vitamin D receptor polymorphisms with the outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Int J Immunogenet*. 2008;35(3):207–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-313X.2008.00758.x>.
- Haque UJ, Bartlett SJ. Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5):745–7.
- Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity*. 1992;12(2):143–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08916939209150321>.
- Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia*. 2004;47(3):451–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-004-1329-3>.
- Zella JB, McCary LC, DeLuca HF. Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys*. 2003;417(1):77–80.
- Vollmert C, Illig T, Altmüller J, et al. Single nucleotide polymorphism screening and association analysis-exclusion of integrin beta 7 and vitamin D receptor (chromosome 12q) as candidate genes for asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(12):1841–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.02047.x>.
- Santos BR, Mascarenhas LP, Satler F, et al. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr*. 2012 Jun 8;12:62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-12-62>.
- Swamy GK, Garrett ME, Miranda ML, Ashley-Koch AE. Maternal vitamin D receptor genetic variation contributes to infant birthweight among black mothers. *Am J Med Genet A*. 2011;155(6):1264–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.33583>.
- Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. The vitamin D receptor gene and calcium metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 1998;9(7):259–65. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1043-2760\(98\)00065-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1043-2760(98)00065-4).
- Salamone LM, Glynn NW, Black DM, et al. Determinants of premenopausal bone mineral density: the interplay of genetic and lifestyle factors. *J Bone Miner Res*. 1996;11(10):1557–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650111024>.
- San-Pedro JI, Bilbao JR, Perez de Nanclares G, et al. Heterogeneity of vitamin D receptor gene association with celiac disease and type 1 diabetes mellitus. *Autoimmunity*. 2005;38(6):439–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/08916930500288455>.
- Li K, Shi Q, Yang L, et al. The association of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with generalized vitiligo. *Br J Dermatol*. 2012;167(4):815–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11132.x>.
- Ramos-Lopez E, Jansen T, Ivaskevicius V, et al. Protection from type 1 diabetes by vitamin D receptor haplotypes. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1079:327–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1375.050>.
- Aletaha D, Ward MM, Machold KP, et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2625–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21235>.
- Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid

- arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380107>.
30. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):658–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24516>.
31. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S100–8.
32. Bazso A, Consolaro A, Ruperto N, et al. Development and testing of reduced joint counts in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(1):183–90.
33. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S93–9.
34. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(2):244–57. DOI: [10.1093/rheumatology/keg072](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg072).
35. Veit TD, Vianna P, Scheibel I, et al. Association of the HLA-G 14-bp insertion/deletion polymorphism with juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens.* 2008;71(5):440–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.2008.01019.x>. Epub 2008 Mar 10.
36. Kostik MM, Klyushina AA, Moskalenko MV, et al. Glucocorticoid receptor gene polymorphism and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2011 Jan 13;9(1):2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1546-0096-9-2>.

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

Боль – ведущий компонент качества жизни больных с остеопоротическими переломами бедра и подходы к ее лечению

Аверкиева Ю.В., Раскина Т.А., Летаева М.В.

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия
650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Хроническая боль (ХБ) является самостоятельным клиническим синдромом, в наибольшей степени определяющим нарушение функции и снижение социального статуса пациента.

Цель исследования – оценка качества жизни (КЖ) у лиц старшего возраста с остеопоротическими переломами бедра.

Материал и методы. Оценивали КЖ у 219 пациентов старшей возрастной группы (средний возраст – 75,4±9,27 года) с остеопоротическими переломами проксимального отдела бедра (основная группа). Контрольную группу составили 200 обследованных (средний возраст – 71,5±10,39 года) без переломов в анамнезе.

КЖ оценивали с помощью опросника SF-36. Результаты представляли в баллах, при этом более высокая оценка указывала на лучшее КЖ.

Результаты исследования. У больных с переломами бедра показатели КЖ были снижены в большей степени и по большему числу параметров, чем в контрольной группе. Наименьшие значения получены по следующим шкалам: физического функционирования (41,94±31,16 балла) и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (42,34±27,2 балла). Пациенты с переломами бедра имели значительные ограничения во всех видах физической активности, при этом испытывали сильную боль, ощущали усталость и потерю жизненных сил.

Показано влияние хронического болевого синдрома на ухудшение КЖ. Рассмотрены вопросы комплексной терапии болевого синдрома.

Ключевые слова: остеопоротические переломы; боль; качество жизни.

Контакты: Юлия Валерьевна Аверкиева; doctorjulia@rambler.ru

Для ссылки: Аверкиева ЮВ, Раскина ТА, Летаева МВ. Боль – ведущий компонент качества жизни больных с остеопоротическими переломами бедра и подходы к ее лечению. Современная ревматология. 2014;(3):34–40.

Pain is a leading component of quality of life in patients with osteoporotic femoral fractures and approaches to its treatment

Averkieva Yu.V., Raskina T.A., Letaeva M.V.

*Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia
22A, Voroshilov St., Kemerovo 650029*

Chronic pain (CP) is an independent clinical syndrome that determines to the greatest extent dysfunction and lower social standing in a patient.

Objective: *to assess quality of life (QL) in old patients with osteoporotic femoral fractures.*

Subjects and methods. *QL was assessed in 219 patients from an old age group (mean age 75.4±9.27 years) with osteoporotic proximal femoral fractures (a study group). A control group consisted of 200 examinees (mean age 71.5±10.39 years) without a history of fractures.*

QL was assessed using the SF-36 questionnaire. The results were presented in scores; moreover, a higher score denoted a better QL.

Results. *In the patients with femoral fractures, the QL indicators were decreased to a greater degree and in the majority of parameters than in the control group. The least values were obtained in the following scales: physical functioning (41.94±31.16 scores) and role functioning caused by physical condition (42.34±27.2 scores). The patients with femoral fractures had significant limitations in all types of physical activity, at the same time they experienced severe pain and felt tired and vitality loss.*

Chronic pain syndrome is shown to have impact on worse QL. The issues of combination therapy are discussed.

Key words: *osteoporotic fractures; pain; quality of life.*

Contact: *Yulia Valeryevna Averkieva; doctorjulia@rambler.ru*

For reference: *Averkieva YuV, Raskina TA, Letaeva MV. Pain is a leading component of quality of life in patients with osteoporotic femoral fractures and approaches to its treatment. Modern Rheumatology Journal. 2014;(3):34–40.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-34-40>

Качество жизни (КЖ) рассматривается как один из наиболее важных параметров оценки последствий и эффективности лечения большинства заболеваний [1].

Остеопороз (ОП) и связанные с ним переломы оказывают существенное влияние на КЖ больных. Так, F. Roder и соавт. [1] оценивали КЖ у больных старшей возрастной

группы с переломами проксимального отдела бедра, которым в течение 48 ч после травмы проводилось хирургическое лечение. Для оценки КЖ использовали опросник SF-36 и Cumming Hip Scale. Установлено, что при благоприятном течении послеоперационного периода максимальное восстановление показателей КЖ (до 90%) приходилось на первые

6 мес после травмы. Однако даже спустя год после травмы значения по шкале физического функционирования достигли лишь 85% исходного уровня. Полного восстановления показателей КЖ не выявлено ни по одной из шкал.

Масштабной работой по изучению КЖ больных с остеопоротическими переломами явилось исследование SaMos [2], включавшее 4816 больных, период наблюдения после травмы составил 10 лет. Опрос проводился с помощью опросника SF-36. Было установлено, что больные с переломами бедра имели значимо более низкие показатели КЖ по всем шкалам, чем лица без переломов. Наибольшие различия между группами выявлены для шкал физического и ролевого функционирования, характеризующих физическое состояние. Как у мужчин, так и у женщин отмечено наибольшее влияние переломов бедра на физическое функционирование.

В России имеются единичные работы, посвященные изучению КЖ у больных с переломами бедра. В исследовании, выполненном в Екатеринбурге, изучали КЖ у больных с переломами проксимального отдела бедра и у больных с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе по сравнению с лицами без переломов и ИМ [3]. Для оценки КЖ использовали опросник SF-36. Исследование показало, что больные с переломами и больные ИМ имеют аналогичное КЖ. Однако больные с переломами были в большей степени ограничены в физической активности и в большей степени страдали от боли.

Боль — самая частая и сложная по субъективному восприятию жалоба пациентов с остеопоротическими переломами бедра [4]. Боль негативно влияет на КЖ, отрицательно воздействует не только на пациентов, но и на их ближайшее окружение.

В то же время восприятие боли у каждого пациента — индивидуальный и во многом уникальный процесс, который складывается из многих компонентов. В каждом конкретном случае механизмы формирования боли находятся в состоянии развития и со временем могут претерпевать существенные изменения [5]. Эта динамика определяется как прогрессированием тканевых нарушений, обусловленных заболеванием, так и пластичностью ЦНС, активно участвующей в поддержании стойких болевых ощущений [1].

С современных позиций боль рассматривается как многомерный феномен с участием сенсорных, аффективных, мотивационных и когнитивных компонентов. При длительно сохраняющейся боли уровень «ноцицептивного входа» имеет меньшее значение, при этом начинают преобладать другие составляющие боли [6, 7].

Хроническая боль (ХБ) является самостоятельным клиническим синдромом, в наибольшей степени определяющим нарушение функции и снижение социального статуса пациента. Депрессия, тревожность, нарушения сна и иммунитета, постоянное напряжение сердечно-сосудистой системы — типичные спутники ХБ, поэтому попытки «перетерпеть» боль, как и расхожая рекомендация «научиться жить с болью», представляются с медицинской точки зрения порочными и вредными [8].

Цель исследования — оценка КЖ у лиц старшего возраста с остеопоротическими переломами бедра.

Материал и методы. Оценивали показатели КЖ у 219 пациентов старшей возрастной группы (средний возраст — 75,4±9,27 года) с остеопоротическими переломами проксимального отдела бедра (основная группа). Контрольную группу составили 200 обследованных (средний возраст —

71,5±10,39 года; Me=70; P25=65, P75=80) без переломов и с минимальным уровнем травмы в анамнезе.

Для определения параметров КЖ у пациентов с остеопоротическими переломами проксимального отдела использовали опросник SF-36. Опросник заполняли либо при телефонном опросе, либо при личной беседе с пациентом.

Опросник имеет три уровня: 1) 36 пунктов (вопросов); 2) 8 шкал, каждая из которых содержит от 2 до 10 подпунктов; 3) 2 суммарных измерения, которыми объединяются шкалы. Из 36 пунктов 35 используются для обработки баллов по шкалам, каждый пункт включен только в 1 шкалу; 1 из 36 пунктов позволяет определить «переходную точку здоровья» (self-reported health transition — переходный момент здоровья, оцененный самостоятельно).

Количественно оценивали следующие показатели: общее состояние здоровья; физическое функционирование, отражающее степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, перенос тяжестей и т. п.); влияние физического состояния на ролевое функционирование; влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности; социальное функционирование, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение); интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома; жизнеспособность, жизненная активность; самооценка психического здоровья, характеризует настроение. Шкалы сгруппированы в два показателя: физический и психологический компонент здоровья.

Результаты представлены в виде оценок в баллах, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на лучшее КЖ. Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100, где 100 — полное здоровье. Полученные результаты в баллах сравнивали между группами.

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica версии 6.1 (StatSoft, США) для Windows (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177). Описательные статистики для количественных признаков представлены в виде среднего значения (M) и среднеквадратического отклонения (δ), медианы (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Проверка по критерию Колмогорова — Смирнова показала, что все эти признаки имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем сравнение количественных признаков проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни для двух независимых выборок. Качественные признаки представлены в процентах и долях. Для качественных признаков оценка разности между генеральными долями (частотами) проводилась с помощью χ^2 -критерия и критерия для сравнения долей. Критический уровень статистической значимости при проверке принимали равным 0,05.

Результаты исследования. Показатели шкал КЖ представлены в табл. 1. У больных с переломами бедра наименьшее значение имел показатель по шкале физического функ-

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

ционирования – $41,94 \pm 31,16$ балла (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, перенос тяжестей и т. п.). Наиболее высокие показатели отмечены по шкалам ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием ($50,96 \pm 19,04$ балла), и жизненной активности ($51,44 \pm 26,51$ балла).

При оценке показателей КЖ у больных с переломами бедра и лиц контрольной группы установлено, что больные с переломами проксимального отдела бедра имели более низкие значения по некоторым шкалам и показателям опросника SF-36 (табл. 2). Среди шкал, характеризующих физический компонент здоровья, статистически значимые различия между основной и контрольной группами получены для показателей физиче-

Таблица 1. Показатели опросника SF-36 у больных с переломами проксимального отдела бедра ($M \pm \delta$, баллы)

Шкала опросника SF-36	Показатели КЖ
Общее состояние здоровья	$46,84 \pm 23,55$
Физическое функционирование	$41,94 \pm 31,16$
Интенсивность боли	$44,54 \pm 31,16$
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	$42,34 \pm 27,2$
Социальное функционирование	$46,51 \pm 14,28$
Жизненная активность	$51,44 \pm 26,51$
Психическое здоровье	$49,33 \pm 18,37$
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	$50,96 \pm 19,04$
Физический компонент здоровья	$46,42 \pm 28,26$
Психологический компонент здоровья	$49,56 \pm 19,55$

Таблица 2. Показатели опросника SF-36 у больных с переломами бедра и у лиц контрольной группы ($M \pm \delta$, баллы)

Шкала опросника SF-36	Основная группа (n=219)	Контрольная группа (n=200)	p
Общее состояние здоровья	$46,84 \pm 23,55$	$50,69 \pm 23,75$	0,09
Физическое функционирование	$41,94 \pm 31,16$	$51,4 \pm 26,21$	0,002
Интенсивность боли	$44,54 \pm 31,16$	$45,7 \pm 29,38$	0,6
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	$42,34 \pm 27,2$	$53,54 \pm 33,66$	0,001
Социальное функционирование	$46,51 \pm 14,28$	$48,36 \pm 15,98$	0,26
Жизненная активность	$51,44 \pm 26,51$	$48,52 \pm 27,1$	0,12
Психическое здоровье	$49,33 \pm 18,37$	$53,73 \pm 23,12$	0,03
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	$50,96 \pm 19,04$	$57,11 \pm 22,54$	0,006
Физический компонент здоровья	$46,42 \pm 28,26$	$50,33 \pm 28,25$	0,6
Психологический компонент здоровья	$49,56 \pm 19,55$	$51,94 \pm 22,18$	0,8

ского функционирования – $9,46\%$ ($p=0,002$) и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием – $11,2\%$ ($p=0,001$). Статистически значимых различий между группами по показателю общего здоровья и интенсивности боли не выявлено ($3,85$ и $1,16\%$ соответственно; $p>0,05$).

Для шкал, образующих психический компонент здоровья, статистически значимые различия между группами установлены для показателя психического здоровья ($4,4\%$; $p=0,03$) и показателя ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием ($6,5\%$; $p=0,006$). Показатель социального функционирования значимо не различался между группами и составил $1,85\%$ ($p=0,26\%$). В основной группе показатель по шкале жизненной активности был выше на $2,92\%$, чем в контрольной группе, однако статистически значимых различий между группами не получено ($p=0,12$).

Статистически значимых различий по показателям физического и психологического компонента здоровья не установлено ($3,91$ и $2,38\%$ соответственно; $p>0,05$).

Обсуждение. Таким образом, у больных с переломами бедра показатели КЖ были снижены в большей степени и по большему числу параметров, чем в контрольной группе. Наименьшие значения получены по следующим шкалам: физического функционирования ($41,94 \pm 31,16$ балла) и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием ($42,34 \pm 27,2$). Таким образом, пациенты с переломами бедра имели значительные ограничения во всех видах физической активности, при этом испытывали сильную боль, ощущали усталость и потерю жизненных сил.

Боль – серьезная медицинская проблема. Острая и хроническая боль может приводить к функциональным нарушениям сердечно-сосудистой, дыхательной, пищевари-

тельной, мочевыделительной систем [9–13]. Боль провоцирует серьезные нарушения в системе регуляции болевой чувствительности, вызывает психологические расстройства, формирует у пациента особый тип болевого поведения [13]. Известно, что болевая импульсация из различных структур опорно-двигательного аппарата (капсулы суставов, связок, фасций, мышц) поступает в чувствительные нейроны спинного мозга, распространяется к моторным нейронам спинного мозга с их последующей активизацией, что приводит к спазму мышц, иннервируемых данным сегментом спинного мозга. Мышечный спазм в свою очередь усиливает стимуляцию ноцицепторов мышечного волокна. Спазмированные мышцы становятся источником дополнительной ноцицептивной импульсации и вторичным источником боли. Таким образом, формируется порочный круг: боль – мышечный спазм – боль [13–15]. Боль в структурах опорно-двигательного аппарата требует комплексной фармакотерапии. Расширение представлений о генезе боли обуславливает новые подходы к ее терапии. Медикаментозная терапия включает использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и вспомогательных анальгетических средств (миорелаксанты) [13, 16].

Согласно рекомендациям ВОЗ, первой ступенью лечения хронической боли при ревматических заболеваниях являются неопиоидные анальгетики – НПВП, оказывающие хороший анальгетический эффект при слабой и умеренной боли [17–20]. Наиболее важный механизм, определяющий эффективность НПВП, связан с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландин (ПГ), простаглицлин и тромбосан [21–23]. Идентифицировано две изоформы ЦОГ – ЦОГ1 и ЦОГ2: первая в различном количестве постоянно присутствует в большинстве тканей и относится к категории «структурных» ферментов, участвующих в регуляции гомеостаза; вторая, напротив, в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно увеличивается при развитии тканевого повреждения и воспаления. Ингибция ЦОГ2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, а ингибция ЦОГ1 вызывает развитие побочных реакций. Поэтому токсичность неселективных НПВП (нНПВП) связывают с их низкой селективностью, способностью в равной степени подавлять активность обеих изоформ ЦОГ [20, 21, 24].

По современным представлениям, большинство положительных эффектов НПВП (подавление воспаления, боли, лихорадки) связано с подавлением активности ЦОГ2, а побочных реакций – с подавлением активности ЦОГ1 [13, 25–27]. В конце XX в. появился новый класс НПВП – селективные ингибиторы ЦОГ2. Однако несмотря на успешное применение в ревматологии ингибиторов ЦОГ2, обеспечивающих более низкую частоту осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), уменьшение числа гепатопатий и повреждений интерстиция почек, сохраняется проблема выбора эффективного препарата с высокой анальгетической и противовоспалительной активностью для лечения острой и хронической боли [13, 28].

Выбор НПВП всегда непрост – идеального препарата не существует. Нужно лекарство подбирается индивидуально для конкретного пациента и конкретной клинической задачи. Тем не менее существуют определенные критерии оцен-

ки того или иного препарата: наличие быстрого анальгетического и противовоспалительного действия, благоприятная переносимость и низкий риск серьезных осложнений [20].

Нимесулид был первым селективным НПВП на российском фармацевтическом рынке. Нимесулид разработан еще в 1985 г. и является первым ингибитором ЦОГ2, внедренным в клиническую практику. Нимесулид (4-нитрофеноксиметансульфонфинилд) имеет оригинальную структуру, состоит из 2 ароматических колец и метилсульфоновой группы [13, 29], которые определяют относительно высокую (6,5) константу диссоциации (рКа) и умеренную липофильность препарата. Эти свойства обеспечивают низкое повреждающее действие нимесулида на ЖКТ [13, 30]. Результаты ряда исследований *in vitro* и *in vivo* показали, что нимесулид в 5–20 раз более селективно ингибирует ЦОГ2, чем ЦОГ1 [13, 31–33].

Преимущество нимесулида заключается в относительно слабом влиянии на ЦОГ1 слизистой оболочки желудка, но при этом он подавляет ее активность в очагах воспаления и умеренно блокирует действие ЦОГ2. Нимесулиду присущ яркий и быстрый анальгетический эффект, связанный в большей степени с ингибцией ЦОГ2, который реализуется на периферическом уровне за счет блокады синтеза ПГ, активирующих болевые рецепторы. Центральный механизм менее значим, но также связан с угнетением синтеза ПГ, которые образуются в ЦНС и способствуют усилению болевого синдрома. Описан ряд фармакологических эффектов нимесулида, не зависящих от класс-специфического влияния на ЦОГ2. Он блокирует синтез основных провоспалительных цитокинов (интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α), подавляет активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при остеоартрозе – ОА), оказывает антигистаминное действие. Одним из важнейших «не-ЦОГ2-ассоциированных эффектов» нимесулида является блокада фермента фосфодиэстеразы IV, что ведет к подавлению активности макрофагов и нейтрофилов, имеющих ключевое значение в развитии острого воспаления [20, 34–35].

Нимесулид относится к короткоживущим НПВП. Период полувыведения препарата – от 1,8 до 4,7 ч, что способствует снижению частоты побочных эффектов препарата. При пероральном приеме нимесулид быстро и практически полностью абсорбируется независимо от приема пищи. Уже через 30 мин после перорального приема концентрация препарата в плазме крови и синовиальной жидкости достигает 25–80% максимальной, что обуславливает высокую скорость наступления анальгетического эффекта. Благодаря биохимическим свойствам нимесулид легко попадает в очаг воспаления. Концентрация свободного нимесулида непосредственно в очаге воспаления (особенно в ткани сустава), где pH среды более низкий, может быть намного выше, чем его плазменная концентрация [13, 36, 37]. Препарат выводится с мочой и калом [13].

По данным мировой литературы, частота побочных явлений при лечении нимесулидом колеблется от 6,8 до 36% и отчетливо зависит от дозы и длительности приема препарата. В частности, при анализе результатов нескольких клинических испытаний, включавших 22 938 больных ОА, леченных нимесулидом в дозе 100–400 мг в течение 5–21 дня (в среднем 12 дней), общая частота побочных реакций соста-

вила 8,2% [13, 37]. В другом многоцентровом исследовании, в котором участвовали 12 607 пациентов с различными ревматическими и ортопедическими заболеваниями, на фоне лечения нимесулидом 400–200 мг/сут в течение 21 дня частота развития побочных эффектов составила 6,8%. При специальном анализе вошедших в эти два исследования 8354 пациентов старше 60 лет оказалось, что частота побочных эффектов равнялась 8,9% и не отличалась от таковой в общей популяции больных [38].

Таким образом, нимесулид – препарат с весьма благоприятным сочетанием мощного анальгетического, противовоспалительного действия и хорошей переносимости. Клинические исследования и большой опыт его применения в реальной клинической практике показывают, что риск развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида суммарно ниже, чем при применении традиционных НПВП.

Отдельным направлением повышения эффективности НПВП стало создание молекул действующих веществ, содержащих NO-группу. NO, участвуя в регуляции разнообразных биологических процессов, является одним из важнейших «передатчиков» биологических сигналов [39–41]. Подобно ПГ, в области воспаления и повреждения ткани NO способен выступать в «негативной» роли медиатора боли, вызывающего прямую стимуляцию ноцицепторов. В слизистой оболочке ЖКТ NO выполняет защитную функцию, усиливая кровоток, репарацию эпителиоцитов, препятствуя развитию воспаления и блокируя свободнорадикальные процессы. Таким образом, экзогенное введение NO в слизистую оболочку ЖКТ может повысить ее устойчивость к повреждению. В настоящее время на российском рынке появился защищенный НПВП – амтолметин гуацил (найзилат), преимущества которого определяются повышением активности NO в слизистой оболочке ЖКТ. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что противовоспалительное и обезболивающее действие амтолметин гуацила аналогично таковому селективных НПВП, при этом препарат оказывает прямое защитное влияние на стенку ЖКТ [6, 42]. Лабораторные данные подтвердили гастропротективный потенциал препарата. В исследовании E. Tubago и соавт. [43] наблюдалось дозозависимое подавление стимулированной желудочной секреции, т. е. амтолметин гуацил оказался эффективным антисекреторным средством [44]. Одним из важных этапов изучения препарата стало его сравнение с целекоксибом. Z. Jajić и соавт. [45] показали, что у большинства пациентов, которые получали амтолметин гуацил в дозе 1200 мг или целекоксиб в дозе 400 мг в течение 6 мес, не отмечено изменений слизистой оболочки, причем амтолметин гуацил по уровню ЖКТ-переносимости не уступал целекоксибу. Таким образом, появление нового препарата расширяет возможности симптоматической терапии.

Однако следует отметить, что назначение монотерапии НПВП обеспечивает значимое улучшение далеко не у всех больных. И это заставляет искать дополнительные средства, которые в комбинации с НПВП позволили бы добиться более высокого уровня анальгезии [21].

Важным компонентом комплексного обезболивания являются миорелаксанты. Сами по себе эти препараты, как показано в ряде клинических исследований, малоэф-

фективны. Однако совместное применение с НПВП может существенно повышать их лечебный потенциал [20, 46]. Одним из наиболее известных в России является тизанидин (сирдалуд) – миорелаксант центрального действия, эффект которого реализуется на спинальном и супраспинальном уровне. Препарат преимущественно угнетает полисинаптические рефлексы спинного мозга, ответственные за гипертонус мышц, что вызывает снижение повышенного тонуса сгибательной и разгибательной мускулатуры и уменьшение болезненных мышечных спазмов. Помимо миорелаксирующих свойств, тизанидин обладает также центральным умеренно выраженным анальгезирующим эффектом (за счет снижения высвобождения возбуждающих нейромедиаторов в головном мозге на уровне locus coeruleus) [20, 21, 46]. Кроме того, тизанидин оказывает гастропротективное действие, связанное с его адренергической активностью и спазмолитическим эффектом. Тизанидин уменьшает базальную и индуцированную секрецию кислоты в желудке, устраняет дисбаланс гликопротеинов в слизистой оболочке желудка и желудочном секрете. Гастропротективное действие тизанидина имеет особенно важное значение для пациентов с хроническим болевым синдромом, которые длительно принимают НПВП, что часто приводит к развитию эрозивного гастрита и язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

При пероральном приеме препарат быстро и практически полностью абсорбируется. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 ч. Период полувыведения – 3–5 ч. Прием пищи не влияет на фармакокинетику препарата. С белками плазмы крови тизанидин связывается не более чем на 30%. Экскреция препарата и его метаболитов осуществляется с мочой [13, 47]. Препарат принимают внутрь, начальная доза – 2 мг 1 раз в сутки, для достижения максимального эффекта возможно ее увеличение до 2–4 мг 3 раза в сутки. Эффект тизанидина является дозозависимым и нарастает постепенно, достигая максимума уже в первые 3 дня терапии. При острой боли препарат назначают на 5–7 дней, а при хронической боли, сопровождающейся спазмом, длительность терапии определяется индивидуально. После длительного применения необходимо отменять препарат постепенно, так как резкая отмена может вызвать мышечную слабость [13, 48].

Проведен ряд исследований, предусматривающих изучение эффективности и переносимости тизанидина. В течение 14 дней проводилось сравнительное контролируемое исследование эффективности и переносимости препарата в суточной дозе 4 мг в сочетании с НПВП и монотерапии НПВП у больных анкилозирующим спондилитом (АС) и ОА крупных суставов. Результаты исследования показали, что эффективность лечения была выше у получавших комбинацию препаратов: у больных АС – на 26,5%, а у больных ОА – на 11,2% [49]. Эффективность тизанидина подтверждена в многоцентровом исследовании, включавшем 2251 пациента с острой болью, вызванной мышечным спазмом в пояснице, шее или плече [50]. 88% пациентов оценили результат лечения как хороший или очень хороший. Хорошую и очень хорошую переносимость препарата отметили 90% пациентов. Эти результаты позволили авторам рекомендовать тизанидин как препарат выбора среди миорелаксантов для лечения боли, связанной с мышечным спазмом.

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

Проведенные исследования показывают, что применение тизанидина потенцирует эффект НПВП [20, 21, 46]. Британские ученые Н. Berry и D. Hutchinson [51, 52] провели два многоцентровых исследования, в которых изучали этот вопрос. Первое из них — 7-дневное сравнение лечебного действия тизанидина в дозе 4 мг 3 раза в сутки и плацебо (n=112), причем больные в качестве дополнительного анальгетика могли принимать аспирин в дозе 300 мг «по требованию». Положительный эффект терапии отмечен в обеих группах, однако на фоне приема тизанидина облегчение наступало быстрее; имелось преимущество и еще по ряду параметров — уменьшение боли в покое и ночью. Во втором исследовании (n=105) сравнивали действие ибупрофена 1200 мг/сут в комбинации с тизанидином 12 мг/сут и монотерапии ибупрофеном 1200 мг/сут. Комбинированная терапия оказалась достоверно эффективнее. При этом осложнений со стороны ЖКТ было значительно больше в контрольной группе: 20 и 6% соответственно (p=0,02), хотя число больных, у которых возникли побочные эффекты со стороны ЦНС, было достоверно выше в группе комбинированной терапии (p=0,025) [51–53].

Среди побочных эффектов тизанидина отмечается повышенная сонливость. Поэтому пациентам, у которых наблюда-

ется сонливость при приеме тизанидина, следует избегать всех видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты реакции. В то же время у многих пациентов, особенно с хроническим болевым синдромом, нарушен сон. Указанный побочный эффект тизанидина можно использовать в терапевтических целях, назначив препарат на ночь для улучшения сна. Учитывая, что эффект тизанидина является кратковременным, некоторые врачи, чтобы сохранить социальную активность пациента, назначают препарат только на ночь, либо распределяют основную суточную дозу препарата на вторую половину дня и на ночь [54].

Таким образом, боль — основное клиническое проявление ОП и его осложнений, а купирование или уменьшение выраженности болевого синдрома, расширение двигательной активности, улучшение качества жизни — важнейшие задачи лечения. Современный подход к терапии боли предполагает выбор лекарственных препаратов на основе знаний механизмов боли, что позволяет более дифференцированно и целенаправленно влиять на болевой синдром и уменьшать риск развития нежелательных явлений. Совместное использование эффективного и безопасного нимесулида и тизанидина способствует достижению оптимального обезболивания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Roder F, Schwab M, Aleker T, et al. Proximal femur fracture in older patients rehabilitation and clinical outcomes. *Age Ageing*. 2003;32(1):8–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/32.1.74>.
- Papaioannou A, Joseph L, Ioannidis G. Vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporosis Int*. 2005;16:568–78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-004-1735-x>. Epub 2004 Oct 27.
- Бахтиярова СА. Проспективное исследование качества жизни и социально-экономических последствий осложненного остеопороза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2009. 22 с. [Bakhtiyarova SA. *Prospektivnoe issledovanie kachestva zhizni i sotsial'no-ekonomicheskikh posledstviy oslozhnennogo osteoporoza*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Prospektivnyy research of quality of life and social and economic consequences of the complicated osteoporosis. Cand. Diss. (Med. Sci.)]. Moscow; 2009. 22 p.]
- Чурюканов МВ. Мультидисциплинарные программы лечения хронической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(4):84–7. [Churyukanov MV. Multidisciplinary treatment programs for chronic back pain. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(4):84–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2461>.
- Fiereris J, Broos PL. Quality of life after hip fracture surgery in the elderly. *Acta Chir Belg*. 2006;106(4):393–6.
- Олюнин ЮА. Хроническая ревматическая боль. Особенности развития и принципы лечения. *Русский медицинский журнал*. 2013;(6):304–9. [Olyunin YuA. Chronic rheumatic pain. Features of development and principles of treatment. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2013;(6):304–9. (In Russ.)]
- Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol*. 1999;57(1):1–164. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0082\(98\)00048-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00048-3).
- Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology*. 2002;59 (5Suppl 2):2–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1212/WNL.59.5_suppl_2.S2.
- Bonica JJ, editor. *The Management of Pain*. 2nd ed. Vol. 1. Philadelphia: Lea and Febiger; 1990.
- Camu F, Van Lersberghe C, Lauwers M. Cardiovascular risks and benefits of perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment. *Drugs*. 1992;44(Suppl 5):42–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-199200445-00007>.
- Cousins M, Power I. In: *Textbook of Pain*. 4th ed. Wall PD, Melzack R, editors. 1999. P. 447–91.
- Bowler DB. In: *Acute Pain Management*. Cousins MJ, Phillips GD, editors. 1986. P. 187–23.
- Имаметдинова ГР, Чичасова ГР, Иголкина ЕВ. Подходы к лечению боли с учетом механизмов ее развития. *Современная ревматология*. 2013;(1):59–65. [Imametdinova GR, Chichasova GR, Igoalkina EV. Approaches to treating pain in terms of the mechanisms of its development. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;(1):59–65. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2370>.
- Кукушкин МЛ, Хитров НК. *Общая патология боли (руководство для врачей)*. Москва: Медицина; 2003. 144 с. [Kukushkin ML, Khitrov NK. *Obshchaya patologiya boli (rukovodstvo dlya vrachei)* [The general pathology of pain (the management for doctors)]. Moscow: Meditsina; 2003. 144 p.]
- Алексеев ВВ. Диагностика и лечение болей в спине. *Consilium medicum*. 2002;4(2):96–102. [Alekseev VV. Diagnostics and treatment of pains in a back. *Consilium medicum*. 2002;4(2):96–102. (In Russ.)]
- Чичасова НВ. Новые подходы к купированию острого болевого синдрома в ревматологии и неврологии. *Consilium medicum*. 2009;11(2):50–5. [Chichasova NV. New approaches to knocking over of a sharp pain syndrome in rheumatology and neurology. *Consilium medicum*. 2009;11(2):50–5. (In Russ.)]
- Егорова ОН, Белов БС, Балабанова РМ и др. Мелоксикам: перспективы применения при узловой эритеме. *Современная ревматология*. 2010;(1):41–4. [Egorova ON, Belov BS, Balabanova RM, et al. Meloxicam: use prospects in erythema nodosum. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;(1):41–4. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2010-586>.
- Насонова ВА, Насонов ЕЛ. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Москва: Литтерра; 2003. 800 с. [Nasonova VA, Nasonov EL. *Ratsional'naya farmakoterapiya revmaticheskikh zabollevanii* [Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases]. Moscow: Litterra; 2003. 800 p.]
- Ушкалова ЕА. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства — новый взгляд на эффективность и безопасность. *Фарматека*. 2004;(7):26–33. [Ushkalova EA. Nonsteroid anti-inflammatory medicines — a new view on efficiency and safety. *Farmateka*. 2004;(7):26–33. (In Russ.)]
- Пирогова ОА, Раскина ТА, Летаева МВ. Боль — основной компонент качества жизни больных анкилозирующим спондилитом и возможности ее купирования. *Современная ревматология*. 2013;(3):53–7. [Pirogova OA, Raskina TA, Letaeva MV. Pain is a major component of quality of life in patients with ankylosing spondylitis and the possibilities of its relief. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*.

- 2013;(3):53–7. (In Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-273>.
21. Каратеев АЕ, Яхно НН, Лазебник ЛБ и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2009. 67 с. [Karateev AE, Yakhno NN, Lazebnik LB, et al. *Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov* [Application of nonsteroid anti-inflammatory preparations. Clinical recommendations]. Klinicheskoe rekomendatsii. Moscow: IMA-PRESS; 2009. 67 p.]
22. Simon DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev*. 2004;56(3):387–437. DOI: <http://dx.doi.org/10.1124/pr.56.3.3>.
23. Warner TD, Mitchel JA. Cyclooxygenase: new isoforms, new inhibitors and new lessons from clinic. *FASEB J*. 2004;18(7):790–804. DOI: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.03-0645rev>.
24. Fitzgerald G, Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*. 2001;(345):433–42.
25. Насонов ЕЛ. Ингибиторы циклооксигеназы 2: современная концепция. Терапевтический архив. 1999;71(11):54–7. [Nasonov EL. Inhibitors of a tsiklooksigenaza 2: modern concept. *Terapevicheskii arkhiv*. 1999;71(11):54–7. (In Russ.)]
26. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, et al. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):4–13. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200001\)43:1%3C4::AID-ANR2%3E3.0.CO;2-V](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200001)43:1%3C4::AID-ANR2%3E3.0.CO;2-V).
27. Насонова ВА. Клиническая оценка нестероидных противовоспалительных препаратов в конце XX века. Русский медицинский журнал. 2000;8(17):714–7. [Nasonova VA. Clinical assessment of nonsteroid anti-inflammatory preparations at the end of the XX century. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2000;8(17):714–7. (In Russ.)]
28. Чичасова НВ, Имаметдинова ГР. Препарат Найз (Нимесулид) в лечении заболеваний суставов. Научно-практическая ревматология. 2004;(3):34–6. [Chichasova NV, Imametdinova GR. Nise (Nimesulide) in treatment of joint diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;(3):34–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2004-1476>.
29. Singla AK, Chawla M, Singh A. Nimesulid: some pharmaceutical and pharmacological aspects – an update. *J Pharmacol Pharmacol*. 2000;52(5):467–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1211/0022357001774255>.
30. Rainsford KD. Nimesulid: overview of properties and application. *Drugs of Today*. 2001;37(Suppl B):3–7.
31. Garcia-Nieto B, Perez C, Checa A, Gago F. Molecular model of the interaction between nimesulide and human cyclooxygenase-2. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(Suppl):14–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/38.suppl_1.14.
32. Benett A, Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Exp Opin Pharmacother*. 2000;1(2):277–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.1.2.277>.
33. Famey JP. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview. *Inflamm Res*. 1997;46(11):437–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s000110050221>.
34. Altman R, Luciarci HL, Muntaner J, et al. Efficacy of assessment of meloxicam. A preferential (COX)-2 inhibitor in acute coronary syndromes without ST-segment elevation, the NUT-2 pilot study. *Circulation*. 2002;106(2):191–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000021599.56755.A1>.
35. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006;27(14):1657–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehl053>.
36. Rainsford K. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Cur Med Res Opin*. 2006;22(6):1161–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/030079906X104849>.
37. Pochobradsky MG, Mele G, Beretta A, Montagnani G. Postmarketing survey of nimesulide in the short-term treatment of osteoarthritis. *Drugs Exp Clin Res*. 1991;17(3):197–204.
38. Mele G, Memeo A, Mellesi L, Gatti F. Postmarketing surveillance on nimesulide in the treatment of 8354 patients over 60 years old affected with acute and chronic musculoskeletal diseases. *Arch Med Int*. 1992;44:213–21.
39. Lee Y. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(1):300. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-012-0300-4>.
40. Simon DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev*. 2004;56(3):387–437. DOI: <http://dx.doi.org/10.1124/pr.56.3.3>.
41. Lohmander LS, McKeith D, Svensson O, et al. A randomized, placebo controlled, comparative trial of the gastrointestinal safety and efficacy of AZD/3582 versus naproxen in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(3):449–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.023572>. Epub 2004 Sep 2.
42. McEvoy GK, editor. AHFS Drug information 2007. Tolmetin. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2007. P. 2118–22.
43. Tubaro E, Bely L, Mezzadri CM. The mechanism of action of amtolmetin guacyl, a new gastroprotective nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Eur J Pharmacol*. 2000;387(2):233–44. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999\(99\)00791-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00791-8).
44. Каратеев АЕ. На пути к созданию новой генерации нестероидных противовоспалительных препаратов: амтолметин гуацил. Современная ревматология. 2014;(2):83–9. [Karateev AE. On the way toward designing next-generation nonsteroidal anti-inflammatory drugs: amtolmetin guacyl. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):83–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-83-89>.
45. Jajie Z, Malaise M, Nekam K, et al. Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(6):809–18.
46. Бадочкин ВВ. Место миорелаксантов при серонегативных спондилоартритах. Русский медицинский журнал. 2012;20(23):1172–6. [Badokin VV. Mesto miorelaksantov pri seronegativnykh spondiloartritakh. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;20(23):1172–6. (In Russ.)]
47. Ушкалова ЕА. Миорелаксант центрального действия тизанидин в клинической практике. *Consilium medicum*. 2005;7(8):681–3. [Ushkalova EA. Miorelaksant of the central action tizanidine in clinical practice. *Consilium medicum*. 2005;7(8):681–3. (In Russ.)]
48. Парфенов ВА, Яхно НН. Неврология в общемедицинской практике. Москва: Русский врач; 2001. 142 с. [Parfenov VA, Yakhno NN. *Nevrologiya v obshchemeditsinskoi praktike* [Neurology in all-medical practice.]. Moscow: Russkii vrach; 2001. 142 p.]
49. Кудрявцева ИВ, Чижов НН, Сентякова ТН и др. Новые лекарственные препараты в ревматологии. Доступ по ссылке: <http://www.rusmedserv.com/rheumatology/newdrugs.htm> [Kudryavtseva IV, Chizhov NN, Sentyakova TN, et al. *Novye lekarstvennye preparaty v revmatologii* [New medicines in rheumatology]. Available from: <http://www.rusmedserv.com/rheumatology/newdrugs.htm>]
50. Hutchinson DR, Daniels FA. A multinational study in general practice to evaluate the effectiveness and tolerability of tizanidine in the treatment of painful muscle spasms. *Br J Clin Res*. 1990;(1):39–48.
51. Berry H, Hutchinson D. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. *J Int Med Res*. 1988;16(2):83–91.
52. Berry H, Hutchinson D. A multicentre placebo-controlled study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain. *J Int Med Res*. 1988;16(2):75–82.
53. Каратеев АЕ. Комплексное обезболивание при ревматических заболеваниях. Фарматека. 2012;(19):10–7. [Karateev AE. Kompleksy anesthesia at rheumatic diseases. *Farmateka*. 2012;(19):10–7. (In Russ.)]
54. Данилов АВ. Применение тизанидина (Сирдалуда) в лечении боли и спазма. Русский медицинский журнал. 2012;20(31):1543–7. [Danilov AV. Application tizanidin (Sirdaluda) in pain and spasm treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;20(31):1543–7. (In Russ.)]

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

Взаимосвязь минеральной плотности костной ткани и показателей иммунного воспаления у женщин с остеопорозом в сочетании с ишемической болезнью сердца

Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Аксенова Т.А.

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, Россия
672090, Чита, ул. Горького, 39А

Низкая минеральная плотность кости (МПК) является фактором риска остеопоротических переломов. Известна роль системы RANKL–RANK–OPG и некоторых цитокинов в регуляции костного ремоделирования. Цитокины и остеопротегерин (OPG) способны оказывать влияние и на сердечно-сосудистую систему. Изучение взаимосвязи между МПК и уровнем цитокинов у пациентов, имеющих сочетание остеопороза (ОП) и коронарного атеросклероза, представляется весьма актуальным.

Цель исследования – оценить взаимосвязь МПК и уровня цитокинов, OPG у женщин с ОП, коморбидным с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследовано 60 женщин с ОП, коморбидным с ИБС (1-я группа), средний возраст – 68,7±8,8 года, контрольную группу (2-я группа) составили 38 пациенток с изолированной ИБС, средний возраст – 69,4±8,1 года. МПК исследовали в двух областях – поясничных позвонках L_{1-iv} и проксимальном отделе бедра при помощи DEXA денситометра CHALLENGER (Франция). Уровни OPG интерлейкина (ИЛ) 1β, 4, 6, 8, 10, фактора некроза опухоли (ФНО) α в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Результаты исследования. У женщин с коморбидной патологией отмечается повышение уровня ИЛ6 и 8, ФНОα, ИЛ4, 10, OPG. Выявлена отрицательная связь между уровнями ИЛ1, ФНОα, ИЛ8 и МПК позвонков; концентрации OPG, ИЛ4, 6, 8 и ФНОα были обратно связаны с МПК шейки бедра. Независимым фактором снижения МПК в шейке бедра является ИЛ6, в поясничных позвонках – ИЛ1. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи между повышением уровня цитокинов и снижением МПК у женщин с ОП, коморбидным с ИБС.

Ключевые слова: остеопороз; минеральная плотность костной ткани; цитокины; ишемическая болезнь сердца.

Контакты: Светлана Юрьевна Царенок; sveta-tsarenok@yandex.ru

Для ссылки: Царенок СЮ, Горбунов ВВ, Аксенова ТА. Взаимосвязь минеральной плотности костной ткани и показателей иммунного воспаления у женщин с остеопорозом в сочетании с ишемической болезнью сердца. Современная ревматология. 2014;(3):41–44.

Relationship between bone mineral density and immune inflammatory parameters in women with osteoporosis concurrent with coronary heart diseases

Tsarenok S. Yu., Gorbunov V.V., Akseanova T.A.

Chita State Medical Academy, Chita, Russia
39A, Gorky St., Chita 672090

Low bone mineral density (BMD) is a risk factor of osteoporotic fractures. The RANKL–RANK–OPG system and some cytokines are known to play a role in the regulation of bone remodeling. Cytokines and osteoprotegerin (OPG) are able to affect the cardiovascular system. It is highly relevant to study the relationship between BMD and cytokine levels in patients with a concurrence of osteoporosis (OP) and coronary atherosclerosis. **Objective:** to estimate the relationship between BMD and the level of cytokines and OPG in women having OP comorbid with coronary heart disease (CHD).

Subjects and methods. Sixty women (mean age 68.7±8.8 years) with OP comorbid with CHD (Group 1) were examined; a control group consisted of 38 patients (mean age 69.4±8.1 years) with isolated CHD (Group 2). BMD was measured in two regions: lumbar vertebrae (L_{1-iv}) and proximal femur, by employing a DEXA densitometer (CHALLENGER, France). The serum levels of OPG, interleukin (IL) 1β, 4, 6, 8, 10, and tumor necrosis factor (TNF) α were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. The women with comorbidity were observed to have elevated IL6, 8, TNF-α, IL4, 10, and OPG levels. There was a negative correlation between IL1, TNF-α, and IL8 levels and vertebral BMD; OPG, IL4, 6, 8, and TNF-α concentrations were inversely related to femoral neck BMD. The independent factor of lower BMD was IL6 in the femoral neck and IL1 in the lumbar vertebrae. The findings suggest that there is a relationship between elevated cytokine levels and lower BMD in women having OP comorbid with CHD.

Key words: osteoporosis; bone mineral density; cytokines; coronary heart disease.

Contact: Svetlana Yuryevna Tsarenok; sveta-tsarenok@yandex.ru

For reference: Tsarenok SYu, Gorbunov VV, Akseanova TA. Relationship between bone mineral density and immune inflammatory parameters in women with osteoporosis concurrent with coronary heart diseases. Modern Rheumatology Journal. 2014;(3):41–44.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-41-44>

Остеопороз (ОП) — заболевание, в основе которого лежат процессы нарушения костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани, нарушением ее микроархитектоники, что сопровождается высоким риском переломов. Именно переломы определяют медицинскую и медико-социальную значимость заболевания, в том числе повышение обусловленной им смертности [1, 2]. Один из факторов риска остеопоротических переломов — низкая минеральная плотность кости (МПК). Активация и регуляция ремоделирования костной ткани являются следствием взаимодействия остеобластов и остеокластов [3, 4]. Значительный прогресс в понимании процессов костного ремоделирования был достигнут с открытием цитокиновой системы RANKL–RANK–OPG, играющей ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности остеокластов [5]. Кроме того, проводилось изучение взаимосвязи уровней интерлейкинов (ИЛ) и МПК. Доказано, что цитокины оказывают разнонаправленное действие на кость: часть из них, такие как ИЛ1, фактор некроза опухоли (ФНО) α , ИЛ6, активируют процессы костной резорбции путем повышения активности RANK [6–8], другие цитокины обладают двояким действием на костную ткань. Известно, что ИЛ17 обладает «защитным» действием, предотвращая потерю костной ткани, но в то же время ИЛ17 и 23 вносят вклад в формирование системного и локального ОП, связанного с активацией RANKL [9, 10]. Классической моделью воздействия цитокинов на костную ткань является деструкция около-суставной кости у пациентов с ревматоидным артритом [11]. В последнее время низкая МПК рассматривается не только как фактор риска переломов, но и как суррогатный маркер атеросклеротического процесса у пожилых женщин [12]. У женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) низкая МПК является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых событий. Скорость снижения костной массы пропорциональна прогрессированию атеросклероза [13, 14]. На роль связующего звена между этими патологическими процессами претендуют цитокины и остеопротегерин (OPG). Они способны оказывать действие не только на костную ткань, но и на сердечно-сосудистую систему, поэтому изучение взаимосвязи между МПК и уровнем цитокинов у пациентов, имеющих сочетание ОП и коронарного атеросклероза, представляется весьма актуальным.

Цель исследования — оценить взаимосвязь МПК и уровня цитокинов, OPG у женщин с ОП, коморбидным с ИБС.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток с коморбидной патологией и изолированной ИБС, $M \pm SD$

Показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=38)
Возраст, годы	68,7 \pm 8,8	69,4 \pm 8,1 (p=0,8)
Рост, см	156,4 \pm 6,1	159,1 \pm 5,3 (p=0,01)
Масса тела, кг	73,1 \pm 11,8	72,7 \pm 12,6 (p=0,008)
ИМТ, кг/м ²	29,5 \pm 4,6	27,9 \pm 3,5 (p=0,48)
МО, %	16,9 \pm 6,2	9,8 \pm 3,2 (p=0,0001)
HF, %	4,2 \pm 5,7	2,1 \pm 1,5 (p=0,0001)
Продолжительность ИБС, годы	12,5 \pm 10,0	13,2 \pm 10,6 (p=0,18)
ОХС, ммоль/л	4,76 \pm 1,31	4,95 \pm 1,08 (p=0,001)
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,79 \pm 1,07	2,87 \pm 1,04 (p=0,1)

Материал и методы. Обследовано 60 женщин с ОП, коморбидным с ИБС (1-я группа), средний возраст — 68,7 \pm 8,8 года, контрольную группу (2-я группа) составили 38 пациенток с изолированной ИБС, средний возраст — 69,4 \pm 8,1 года. По дизайну исследование было открытым одномоментным поперечным. Группы были сопоставимы по возрасту, продолжительности ИБС, функциональному классу (ФК) стенокардии (II–III ФК), индексу массы тела (ИМТ), уровню общего холестерина (ОХС) был несколько ниже в группе с сочетанной патологией, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) не различался между группами. У всех пациенток рассчитывали абсолютный десятилетний риск переломов при помощи онлайн калькулятора FRAX с использованием российской модели (www.shef.ac.uk/FRAX). Оценивали абсолютный десятилетний риск остеопоротических переломов — Major Osteoporotic (МО) и риск перелома шейки бедра — Hip Fracture (HF). Выявлено, что у женщин с коморбидной патологией риск всех остеопоротических переломов и перелома шейки бедра был значимо выше. Характеристика групп представлена в табл. 1.

МПК исследовали в двух областях — поясничных позвонках L₁₋₄ и проксимальном отделе бедра — при помощи DEXA денситометра CHALLENGER (Франция). Анализировали следующие показатели: T-критерий, SD; Z-критерий, SD; МПК (Bone Mineral Density — BMD, г/см³). Уровни OPG, ИЛ1 β , 4, 6, 8, 10, ФНО α в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА; ELISA). Используются наборы для ИФА производителей: Biomedica, Bender Medsystems (Австрия), Вектор Бест (Россия). Статистический анализ проведен при помощи программы Statistica 6.0 с использованием непараметрических критериев: Вальда — Вольфовица, ранговой корреляции Спирмена. Для выявления независимых детерминант снижения МПК выполнен многофакторный регрессионный анализ. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Исследование соответствовало этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 №266. Все участницы подписали добровольное информированное согласие.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Показатели МПК у женщин с ИБС, $M \pm SD$

Показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=38)
МПК L ₁₋₅ , г/см ²	0,955±0,233	0,996±0,212 (p=0,00003)
Z-критерий L ₁₋₅ , SD	0,34±1,71	0,90±1,32 (p=0,0001)
T-критерий L ₁₋₅ , SD	-0,93±1,88	-0,38±1,21 (p=0,008)
МПК Neck, г/см ²	0,712±0,215	0,756±0,163 (p=0,0001)
МПК Ward, г/см ²	0,553±0,261	0,622±0,166 (p=0,002)
МПК Total, г/см ²	0,808±0,166	0,857±0,188 (p=0,000001)
Z-критерий Neck, SD	0,90±1,2	0,93±1,6 (p=0,00001)
Z-критерий Ward, SD	-0,34±1,87	0,17±1,57 (p=0,0018)
Z-критерий Total, SD	2,7±1,3	3,3±2,2 (p=0,00005)
T-критерий Neck, SD	-0,8±1,8	-0,3±1,6 (p=0,000017)
T-критерий Ward, SD	-1,7±1,9	-1,4±1,5 (p=0,001)
T-критерий Total, SD	1,0±1,5	1,19±1,45 (p=0,00001)

Таблица 3. Уровень цитокинов, растворимых рецепторов в сыворотке крови у женщин с изолированной ИБС и в сочетании с тяжелым ОП, $M \pm SD$

Показатель, пг/мл	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=38)
ИЛ1β	3,5±4,5	3,4±6,0 (p=0,97)
ИЛ4	16,0±71,4	3,3±4,9 (p=0,002)
ИЛ6	11,4±11,9	7,0±9,4 (p=0,002)
ИЛ8	31,1±38,5	21,0±22,1 (p=0,008)
ИЛ10	15,9±20,7	14,4±22,6 (p=0,008)
ФНОα	4,86±3,46	3,4±4,1 (p=0,0006)
OPG	61,7±44,2	52,7±48,2 (p=0,002)

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» (протокол №20 от 22.03.2011).

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что в группе женщин с коморбидной патологией МПК в поясничных позвонках была ниже, чем в группе контроля, отмечены более низкие показатели Z- и T-критериев в этой зоне. Установлено, что у женщин с ИБС и ОП (МПК) в шейке бедра (Neck), зоне Варда (Ward) и в целом в проксимальном отделе бедра (Total) была значимо ниже по сравнению с пациентками с изолированной ИБС. Показатели Z- и T-критериев имели аналогичную тенденцию. Наиболее низкие показатели МПК, Z- и T-критериев наблюдались в зоне Варда (табл. 2).

При оценке уровня исследуемых цитокинов выявлено, что у женщин, имеющих сочетание ОП и ИБС, концентрация ИЛ1β не отличалась от таковой в контрольной группе. В отношении других исследуемых молекул установлено уве-

личение уровня провоспалительных цитокинов: ИЛ6, ИЛ8, ФНОα – у женщин с коморбидной патологией (табл. 3).

ИЛ6 является многофункциональным провоспалительным цитокином, единственным, непосредственно индуцирующим синтез острофазовых белков в гепатоцитах [15]. Повышение уровня ИЛ6 коррелирует с риском развития коронарной болезни, предиктором возникновения сердечно-сосудистых событий у лиц со стабильной стенокардией. ФНОα в норме играет важную роль в процессах иммунорегуляции, однако при различных заболеваниях этот цитокин способен оказывать патологическое действие. По данным исследований [16], уровень ФНОα достоверно выше у больных с острым коронарным синдромом и имеет неблагоприятное прогностическое значение. Риск коронарной смерти и развития инфаркта миокарда прямо коррелирует с уровнем ФНОα. Установлено, что гиперпродукция этого цитокина индуцирует костную резорбцию [17]. В ряде работ показано влияние ФНОα и ИЛ6 на исходы после перенесенного перелома проксимального отдела бедра. Оказалось, что повышение уровня ФНОα в 1-й и 3-й дни после операции и ИЛ6 через 1 день явились независимыми предикторами смертности через 6 мес [18]. Как и обсуждаемые выше провоспалительные цитокины, ИЛ8 оказывает влияние на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании Т. Иноэ и соавт. [19] увеличение концентрации ИЛ8 было расценено как предиктор кардиоваскуляр-

ных событий, независимо от уровня других цитокинов и СРБ. В 2006 г. С.С. Kim и соавт. [20] получили данные о том, что ИЛ8 может использоваться как маркер развития атеросклероза и диабета у лиц, еще не имеющих данных заболеваний. Нами установлено, что у пациенток с ОП и ИБС уровень противовоспалительных цитокинов (ИЛ4, 10) значимо выше, чем у пациенток с изолированной ИБС. Вероятно, повышение их концентрации в сыворотке крови у женщин с сочетанной патологией носит компенсаторный характер. S. Pestka и соавт. [21], изучавшие влияние цитокинов на исходы после переломов проксимального отдела бедра, выявили, что повышение уровня ИЛ10 и 6 было предиктором смертности через год после данного события. У женщин с ОП, коморбидным с ИБС, отмечалось значимое повышение уровня OPG по сравнению с группой женщин с изолированной ИБС. OPG – растворимый рецептор для RANKL, синтезируемый остеобластами, эндотелиальными клетками и В-лимфоцитами. Он действует как рецептор-

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

ловушка и таким образом угнетает пролиферацию остеокластов, приводя к уменьшению костной резорбции. В настоящее время в патогенезе ОП существенная роль отводится нарушениям баланса в системе RANK–RANKL–OPG. Вероятно, повышение уровня OPG в сыворотке крови у женщин с ИБС и тяжелым ОП может быть обусловлено недостаточной активностью данной молекулы, что приводит к уменьшению захвата RANKL и активации костной резорбции. Повышенное соотношение OPG/RANKL способствует образованию и активации остеокластов. Когда остеобласты приобретают зрелый фенотип, это отношение уменьшается и снижается стимуляция остеобластов. Имеются данные и о взаимосвязи высокого уровня OPG и развития сердечно-сосудистых заболеваний и кальцификации сосудов [22].

Для уточнения характера влияний цитокинов на МПК проведен корреляционный анализ. Нами установлено, что МПК поясничных позвонков отрицательно коррелировала с уровнем ИЛ1 β ($r=-0,65$; $p=0,00014$), ИЛ8 ($r=-0,68$;

$p=0,00006$), ФНО α ($r=-0,53$; $p=0,003$), МПК шейки бедра была в обратной связи с уровнем OPG ($r=-0,43$; $p=0,016$), ИЛ4 ($r=-0,55$; $p=0,002$), ИЛ6 ($r=-0,4$; $p=0,03$), ИЛ8 ($r=-0,58$; $p=0,001$), ФНО α ($r=-0,64$; $p=0,00019$).

С помощью многофакторного регрессионного анализа установлено, что независимой детерминантой низкой МПК шейки бедра явился ИЛ6 ($\beta=0,93$; 95% ДИ 0,008–0,011; $p=0,025$), а поясничных позвонков – ИЛ β ($\beta=0,72$; 95% ДИ 0,22–0,3; $p=0,015$).

Заключение. У женщин с коморбидной патологией отмечается повышение уровня ИЛ6, 8, ФНО α , ИЛ4, 10, OPG. Выявлена отрицательная связь между уровнем ИЛ1, ФНО α , ИЛ8 и МПК позвонков; концентрации OPG, ИЛ4, 6, 8 и ФНО α были обратно связаны с МПК шейки бедра. Независимым фактором снижения МПК шейки бедра является ИЛ6, поясничных позвонков – ИЛ1. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи между повышением уровня цитокинов и снижением МПК у женщин с ОП, коморбидным с ИБС.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. IOF Word Congress on Osteoporosis and 10th European Congress of Clinical and Economic aspect of Osteoporosis and Osteoarthritis. IOF Word Congress. *Osteoporosis Int.* 2010;21 (Suppl 1):25–388.
2. Harvey N, Dennison EM, Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6 (suppl. 1): 99–105. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2009.260>.
3. Rucci N. Molecular biology of bone remodeling. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2008;5(1):49–56.
4. Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP, et al. Bone remodeling at a glance. *J Cell Sci.* 2011;124(Pt 7):991–8. DOI: [10.1242/jcs.063032](https://doi.org/10.1242/jcs.063032).
5. Sagalovsky S, Schö nert M. RANKL–RANK–OPG system and bone remodeling: a new approach to the treatment of osteoporosis. *Clin Exp Pathol.* 2011;10(2):146–53.
6. Jorgensen NR. Cytokines and osteoporosis. *Ugeskr Laeger.* 1997;160(1):24–8.
7. McLean RR. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2009;7(4):134–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11914-009-0023-2>.
8. Lee YM, Fujicado N, Manaka H, et al. IL-1 plays an impotent role in the bone metabolism under physiological conditions. *Int Immunol.* 2010;22(10):805–16. DOI: [10.1093/intimm/dxq431](https://doi.org/10.1093/intimm/dxq431). Epub 2010 Aug 2.
9. Goswami J, Herdanzen-Santos N, Zuniga LA, Gaffen SL. A bone protective role for IL-17 receptor signaling in ovariectomy-induced bone loss. *Eur J Immunol.* 2009;39(10):2831–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/eji.200939670>.
10. Lubberts E, van den Bersselaar L, Oppers-Walgreen B, et al. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activation of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance. *J Immunol.* 2003;170(5):2655–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.170.5.2655>.
11. Karouzakis E, Neidhart M, Gay RE, et al. Molecular and cellular basis of rheumatoid joint destruction. *Immunol Lett.* 2006;106(1):8–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2006.04.011>. Epub 2006 May 24.
12. Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005;20(11):1912–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.050711>.
13. Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2005;96(8):1059–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.06.034>. Epub 2005 Aug 22.
14. Hak AE, Pols HA, van Hemert AM, et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(8):1926–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.20.8.1926>.
15. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today.* 1994;15(2):74–80. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90137-6](http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699(94)90137-6).
16. Heinisch RH, Zanetti CR, Comin F, et al. Inflammatory cytokines predict one-year outcome of patient with acute coronary syndromes but not in stable angina. *Eur Heart J.* 2001;22(2):518.
17. Ouchi Y, Akashita M, De Souza AC, et al. Age-related loss of bone mass and aortic/aortic valve calcification—reevaluation of recommended dietary allowance of calcium in the elderly. *Ann NY Acad Sci.* 1993;676:297–307. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb38743.x>.
18. Sun T, Wang X, Liu Z, et al. Plasma concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines and outcome prediction in elderly hip fracture patients. *Injury.* 2011;42(7):707–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2011.01.010>.
19. Inoue T, Komoda H, Nokana M, et al. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patient with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2008;124(3):319–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.02.012>.
20. Kim CS, Park HS, Kawada T, et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(9):1347–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0803259>. Epub 2006 Mar 14.
21. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, et al. IL-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:929–79. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104622>.
22. Caidahl K, Ueland T, Aurrust P. Osteoprotegerin: a biomarker with many faces. *Atherosclerosis Thrombosis Vasc Biol.* 2010;30(9):1684–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.208843>.

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

Низкая минеральная плотность кости как фактор риска развития остеопороза у мужчин, страдающих анкилозирующим спондилитом, и способы ее коррекции

Пирогова О.А., Раскина Т.А., Летаева М.В.

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», Кемерово, Россия
650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Цель исследования — оценить минеральную плотность кости (МПК) у мужчин с анкилозирующим спондилитом (АС).

Материал и методы. Под наблюдением находилось 72 пациента мужского пола с диагнозом АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.) с развернутой или поздней стадией заболевания; средний возраст пациентов — $43,2 \pm 9,1$ года (основная группа). Контрольную группу составили 70 практически здоровых мужчин того же возраста ($46,7 \pm 1,9$ года), ранее не имевших переломов костей и не предъявляющих жалоб на ОП.

У обследованных основной и контрольной групп определяли МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Результаты исследования. Выявлено статистически достоверное снижение МПК в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника у пациентов с АС. Остеопенический синдром (ОПС) установлен у 44 (61,1%) пациентов основной группы: остеопения (ОПе) — у 16 (22,2%) и ОП — у 28 (38,9%). В контрольной группе ОПС выявлен у 16 (21,62%) пациентов: ОПе — у 12 (16,21%) и ОП — у 4 (5,40%). В развернутой стадии АС снижение МПК отмечено как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника, в поздней стадии — только в шейке бедра.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; мужской пол; минеральная плотность кости.

Контакты: Татьяна Алексеевна Раскина; rassib@mail.ru

Для ссылки: Пирогова ОА, Раскина ТА, Летаева МВ. Низкая минеральная плотность кости как фактор риска развития остеопороза у мужчин, страдающих анкилозирующим спондилитом, и способы ее коррекции. Современная ревматология. 2014;(3):45–50.

Low bone mineral density as a risk factor for osteoporosis and ways of its correction in male patients with ankylosing spondylosis

Pirogova O.A., Raskina T.A., Letaeva M.V.

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia
22A, Voroshilov St., Kemerovo 650029

Objective: to estimate bone mineral density (BMD) in men with ankylosing spondylosis (AS).

Subjects and methods. Seventy-two male patients (mean age 43.2 ± 9.1 years) diagnosed with extended- or late-stage AS (according to the 1984 modified New York criteria) (a study group) were followed up. A control group consisted of 70 apparently healthy men of the same age (46.7 ± 1.9 years) with neither a history of bone fractures and no complains about osteoporosis (OP). In the study and control groups, BMD was determined by dual-energy X-ray absorptiometry.

Results. The patients with AS were found to have statistically significantly lower BMD in the femoral neck and lumbar spine. In the study group, osteopenic syndrome (OPS) was identified in 44 (61.1%): osteopenia (OPe) in 16 (22.2%) and OP in 28 (38.9%). In the control group, OPS was detected in 16 (21.62%) patients, OPe in 12 (16.21%), and OP in 4 (5.40%). Lower BMD was noted in both the femoral neck and lumbar spine in the extended stage of AS and only in the femoral neck in its late stage.

Key words: ankylosing spondylosis; male sex; bone mineral density.

Contact: Tatiana Alekseevna Raskina; rassib@mail.ru

For reference: Pirogova OA, Raskina TA, Letaeva MV. Low bone mineral density as a risk factor for osteoporosis and ways of its correction in male patients with ankylosing spondylosis. Modern Rheumatology Journal. 2014;(3):45–50.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-45-50>

Остеопороз (ОП) — заболевание скелета, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов. Прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик: минеральной плотности кости (МПК) и качества кости (архитектоника, накопление повреждений, минерализация) [1–3]. Социальное значение ОП определяется его последствиями — переломами позвонков и костей периферического скелета, которые обуславливают значительный подъем показателей инва-

лидности и большие материальные затраты в области здравоохранения [1].

ОП в ревматологии рассматривается не только как самостоятельное заболевание скелета, но и как одно из наиболее тяжелых и часто встречающихся осложнений большинства хронических ревматических заболеваний, а также противоревматической терапии. Интерес к проблеме вторичного ОП и многочисленные исследования, в том числе крупные проспективные когортные, а также метаанализы, систематиче-

ские обзоры, выполненные в последние годы с целью оценки влияния различных заболеваний на развитие ОП и риск возникновения остеопоротических переломов, позволили обозначить круг заболеваний, ассоциированных с ОП [4].

Большой интерес вызывает изучение ОП при анкилозирующем спондилите (АС), так как уникальной особенностью его патогенеза является развитие двух противоположных процессов: оссификации паравертебральных тканей с образованием костных «мостиков» между телами позвонков и костной потери, приводящей к развитию ОП как в позвоночнике, так и в периферическом скелете [5].

АС – заболевание, относящееся к группе спондилоартритов и характеризующееся развитием хронического системного воспалительного процесса с преимущественным поражением осевого скелета. Основным клиническим симптомом АС – воспалительная боль в нижней части спины и позвоночнике – является следствием воспаления в крестцово-подвздошных суставах и структурах позвонков [6, 7].

Распространенность АС, по данным разных авторов, составляет от 0,1 до 1,4%. Согласно результатам эпидемиологического исследования, выполненного в 2008 г., распространенность АС в России составляет 0,1%, что, вероятно, свидетельствует о неудовлетворительной и поздней его диагностике [8]. Мужчины заболевают в несколько раз чаще, чем женщины [6, 7].

Полагают, что нарушение метаболизма костной ткани вследствие воспалительного процесса, который лежит в основе патогенеза большинства ревматических заболеваний, в том числе и АС, увеличивает риск развития ОП и может рассматриваться как своеобразный показатель «тяжести» заболевания и активности воспаления [9, 10]. ОП при АС встречается во всех возрастных группах и диагностируется как у женщин, так и у мужчин. Частота ОП у пациентов с АС, по данным разных авторов [11–13], может составлять от 18,7 до 62%, остеопении (ОПе) – от 50 до 92%.

Особого внимания заслуживает изучение общих патогенетических механизмов в развитии ОП и АС. В развитии ОП при АС, помимо общих факторов риска (возраст, пол, генетическая предрасположенность, низкая масса тела, первичный или вторичный гипопаратиринизм и др.), особое значение приобретают факторы, ассоциированные с самим заболеванием: длительность АС, активность воспалительного процесса, тяжесть функциональных нарушений [12], а также поражение периферических суставов [12, 14–17]. Абсолютный и относительный вклад каждого из этих факторов в развитие ОП при АС точно не установлен.

Результаты исследования факторов риска ОП, ассоциированных с АС, у мужчин малочисленны и противоречивы, роль каждого из них в нарушении костного метаболизма до конца не изучена. Однозначного представления об изменении МПК у мужчин при АС нет.

Цель данного исследования – определение МПК у мужчин с АС.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 144 мужчины: 72 с диагнозом АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984 г.) [18], и 70 без АС и других аутоиммунных заболеваний.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Средний возраст больных – 43,2±9,1 года. Контрольную группу составили 70 практически здоровых муж-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных АС

Показатель	Число больных
Давность заболевания, годы:	
<10	38 (52,7)
≥10	34 (47,2)
Форма заболевания:	
аксиальная	44 (61,1)
периферическая	28 (38,8)
Активность болезни по индексу BASDAI:	
<4,0	15 (20,8)
≥4,0	57 (79,2)
Рентгенологическая стадия:	
II	14 (19,4)
III	22 (30,5)
IV	36 (50,0)

Примечание. В скобках – процент больных.

чин аналогичного возраста (46,7±1,9 года), ранее не имевших переломов костей и не предъявляющих жалоб на ОП.

МПК определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью стационарного двухэнергетического рентгеновского костного денситометра Exceell XR-46 (Norland, США) в г/см² и по Z-критерию. Поскольку все мужчины, участвовавшие в исследовании, были моложе 50 лет, для оценки МПК использовали Z-критерий. Диагноз ОП устанавливали при его значении ниже -2,0 SD (согласно рекомендациям Международного общества клинической денситометрии – ISCD) [1]. Z-критерий выражали в величинах стандартных отклонений (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы у здоровых. Результат денситометрии учитывался по наименьшему значению Z-критерия в определенных точках. Показатель МПК оценивали в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника.

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, США) для Windows. По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m). Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в сравниваемых группах осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни для двух независимых выборок. Для всех видов анализа различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты исследования. Выявлено статистически достоверное снижение МПК как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника у пациентов с АС по сравнению с показателями МПК у мужчин без АС. Так, у мужчин с АС МПК шейки бедра составила 0,8103±0,02 г/см² и -1,39±0,15 SD по Z-критерию, то во время как в контрольной группе – соответственно 0,9380±0,02 г/см² (рис.1) и -0,19±0,15 SD (p<0,001 и p<0,001).

В основной группе МПК в поясничном отделе позвоночника достигала 0,9719±0,03 г/см² и -0,79±0,14 SD по сравнению с показателями в контрольной группе – 1,1069±0,02 г/см² и -0,15±0,11 SD (p<0,001 и p<0,001; см. рис. 1).

В группе с АС нормальные показатели МПК определены в 28 (38,9%) случаях, в группе без АС – в 58 (78,37%).

Остеопенический синдром (ОПС) в основной группе установлен у 44 (61,1%) пациентов: ОПе – у 16 (22,2%) и

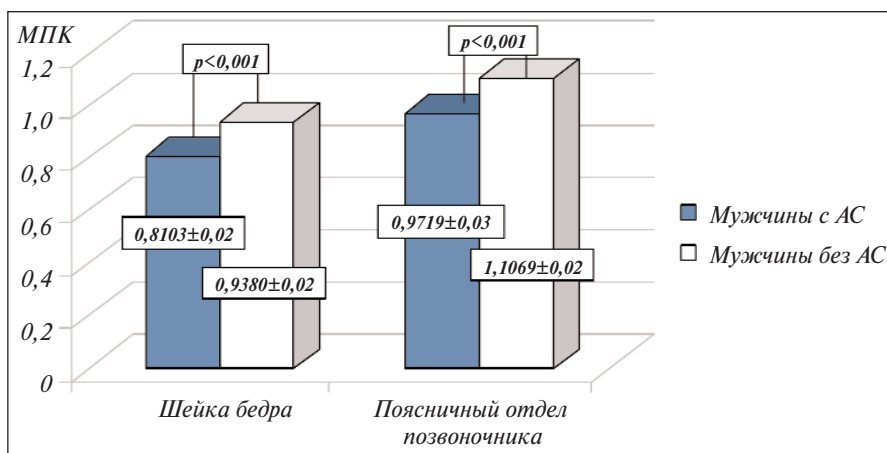


Рис. 1. Средние показатели МПК (в г/см²) у больных АС и здоровых

ОП – у 28 (38,9%; рис. 2, а). В контрольной группе ОПС выявлен у 16 (21,62%) обследованных: ОПе – у 12 (16,21%) и ОП – у 4 (5,40%; см. рис. 2, б).

Для изучения связи между денситометрическими показателями и рентгенологической стадией больные были разделены на 3 группы: в 1-ю группу (А) вошли 19 больных со II рентгенологической стадией, во 2-ю (Б) – 20 больных с III рентгенологической стадией и в 3-ю (В) – 33 больных с IV рентгенологической стадией.

При оценке денситометрических показателей выявлено достоверное снижение МПК и Z-критерия в шейке бедра по сравнению с контрольной группой у всех больных независимо от рентгенологической стадии АС (табл. 2).

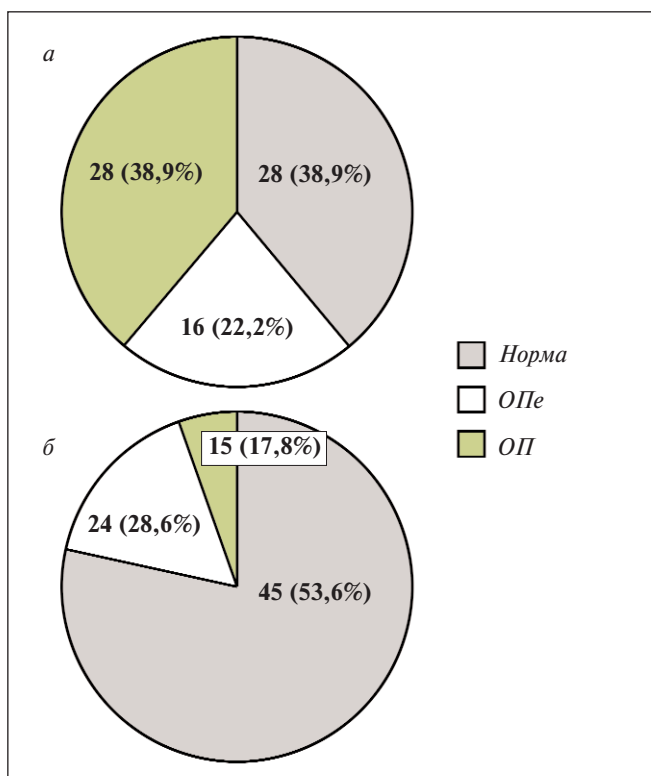


Рис. 2. Структура МПК у больных АС (а) и здоровых (б)

При изучении показателей в поясничном отделе позвоночника установлено достоверное снижение МПК и Z-критерия у больных со II и III рентгенологической стадией по сравнению с контрольной группой, в то время как при IV стадии АС МПК и Z-критерий достоверно не отличались от аналогичных показателей у мужчин без АС.

При сопоставлении денситометрических показателей в группах больных в зависимости от рентгенологической стадии установлено достоверное повышение этих показателей в поясничном отделе позвоночника по мере прогрессирования рентгенологических изменений (рис. 3). В шейке бедра при увеличении рентгенологической

стадии АС достоверных различий в денситометрических показателях не получено.

Так, в поясничном отделе позвоночника наименьшие денситометрические показатели установлены у мужчин со II рентгенологической стадией АС, у которых МПК составила 0,8502 ± 0,03 г/см², а самые высокие – у больных с IV рентгенологической стадией АС: 1,0191 ± 0,03 г/см² (p < 0,001), или -1,58 ± 0,20 SD и -0,42 ± 0,17 SD (p < 0,001) соответственно.

В шейке бедра при аналогичном соотношении указанных параметров различия показателей носили недостоверный характер. Так, в шейке бедра наименьшие показатели МПК у пациентов со II рентгенологической стадией АС составили 0,7802 ± 0,03 г/см², а с IV рентгенологической стадией – 0,8408 ± 0,02 г/см² (p = 0,071), -1,87 ± 0,03 SD и -0,99 ± 0,02 SD (p = 0,058) соответственно.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что прогрессирование рентгенологических изменений у больных АС сопровождается повышением денситометрических показателей в поясничном отделе позвоночника.

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у мужчин с АС МПК достоверно ниже, чем у мужчин без АС как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника, что может служить доказательством того, что АС оказывает системное негативное влияние на костную массу.

Установлено, что МПК поясничного отдела позвоночника у больных с поздней стадией АС достоверно не отличалась от таковой у здоровых, что согласуется с многочисленными результатами других исследований [7, 15–17]. Так, J.P. Devogelaer и соавт. [16] при рентгенологическом обследовании 70 больных АС выявили ОП позвоночника у 69% мужчин и 50% женщин, но при оценке костной плотности у этих же пациентов методом двухфотонной абсорбциометрии было отмечено, что при поздней стадии АС имелась нормальная МПК в поясничном отделе позвоночника. Это ассоциировалось с двумя противоположными процессами – ОП тел позвонков (подтвержденным методом количественной компьютерной томографии – КТ) и оссификацией паравертебральных тканей.

E.S. Meirelles и соавт. [17] при обследовании 30 бразильских пациентов с АС методом двухфотонной абсорбциометрии выявили ОП и ОПе у 50% больных в поясничном отделе позвоночника и у 86% в бедре. Авторы также отметили

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

Таблица 2. Денситометрические показатели в зависимости от рентгенологической стадии АС ($M \pm m$)

Стадия АС	Денситометрические показатели			
	шейка бедра МПК, г/см ²	Z-критерий, SD	поясничный отдел позвоночника МПК, г/см ²	Z-критерий, SD
II (А; n=19)	0,7802±0,03	-1,87±0,03	0,8502±0,03	-1,58±0,20
p _{A-к}	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
III (Б; n=20)	0,7998±0,02	-1,55±0,03	0,9955±0,03	-0,72±0,16
p _{Б-к}	<0,001	<0,001	0,023	0,038
IV (В; n=33)	0,8408±0,02	-0,99±0,02	1,0191±0,03	-0,42±0,17
p _{В-к}	<0,001	<0,001	0,066	0,056
p _{A-Б}	0,0663	0,067	<0,001	<0,001
p _{A-В}	0,071	0,058	<0,001	<0,001
p _{Б-В}	0,08	0,062	0,06	0,21
Контрольная группа (К)	0,9380±0,02	-0,19±0,15	1,1069±0,02	-0,15±0,11

ложное повышение МПК в позвоночнике в поздней стадии болезни, связанное с кальцификацией и оссификацией паравертебральных тканей.

При изучении зависимости МПК от стадии заболевания у 22 пациентов с АС А. Sivri и соавт. [15] наблюдали снижение костной плотности в позвоночнике и шейке бедра у пациентов со II стадией АС по сравнению с пациентами с I стадией и парадоксальное повышение МПК в поясничном отделе позвоночника в поздних (III и IV) стадиях АС, что авторы объяснили образованием синдесмофитов между телами позвонков.

Имеются данные о том, что у больных АС уже в ранних стадиях болезни наблюдается существенное снижение костной массы [5]. В нашем исследовании у пациентов с ранней стадией АС снижение МПК определялось как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника. Это согласуется с данными других авторов [19], которые обнаружили, что у пациентов с ранним АС ОП и ОПе встречались чаще в поясничном отделе позвоночника (46,5%), чем в шейке бедра (26,8%).

U. Lange и соавт. [13] при измерении МПК в поясничном отделе позвоночника у 58 больных АС методом количественной КТ диагностировали ОП у 39,6% пациентов как с ранней, так и поздней стадией АС.

Таким образом, результаты исследований, представленные в литературе, не дают однозначного представления о состоянии МПК при различных клинических вариантах АС.

В настоящее время препаратами первой линии в лечении ОП у мужчин являются бисфосфонаты – синтетические аналоги пирофосфатов, которые способны подавлять патологическую резорбцию костной ткани и стимулировать образование новой кости. Наиболее широко в клинической практике

используется алендронат, относящийся к азотсодержащим бисфосфонатам. Механизм его действия связан с ингибированием меваланатного пути синтеза холестерина за счет ингибирования фарнезилпирофосфатсинтетазы, в результате чего нарушается синтез фарнезилпирофосфата и геранилгеранилпирофосфата, участвующих в пренилировании сигнальных белков, необходимых для поддержания структуры и функции остеокластов, что приводит к снижению их активности и апоптозу, уменьшает костную резорбцию [20–22].

Накоплено большое количество клинических данных, свидетельствующих об эффективности алендроната в дозе 10 мг для лечения и профилактики ОП. В 3–5-летних рандомизированных исследованиях также продемонстрирована эффективность алендроната при ОП. Наиболее крупные из них FOSIT – многоцентровое (34 страны) рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, включавшее 1908 женщин в постменопаузе с ОП, получавших в течение 12 мес 10 мг алендроната ежедневно [23],

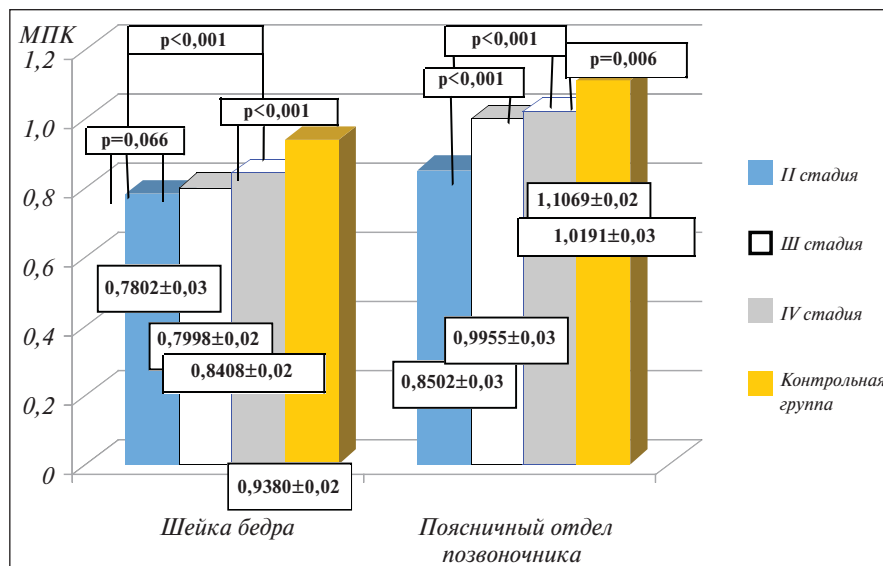


Рис. 3. МПК (в г/см²) в зависимости от стадии АС

и исследование FIT – многоцентровое (11 центров США) рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в которое вошло 2027 женщин в постменопаузе, получавших 5 и 10 мг алендроната ежедневно в течение 3 лет [24], а также длительное 10-летнее наблюдение пациентов, продолжавших получать 5 и 10 мг алендроната ежедневно либо находившихся в группе плацебо [25, 26]. Прием алендроната повышал МПК на 5,4 – до 3,7% во всех областях измерения, достоверно снижал риск переломов различной локализации на 50% (позвонков – на 47%, бедра – на 51–56% и предплечья – на 48%), а у лиц с переломами позвонков в анамнезе в 64% случаев уменьшал прогрессирование их деформаций. При этом эффективность лечения не зависела от возраста, начальной МПК и числа предшествовавших переломов. При изучении биопсийного материала подвздошной кости не выявлено признаков остеопении. Исследования, проведенные в России, также показали эффективность применения алендроната в дозе 10 мг/сут [27–29]. По данным Л.Я. Рожинской и соавт. [27], достоверный прирост МПК в L_{1-IV} составил 7,84%, а в шейке бедра – 2,12%; аналогичные данные приводят И.А. Скрипникова и О.В. Косматова [28] – 8,2 и 3% соответственно. Работа, выполненная в НИИР им. В.А. Насоновой, также продемонстрировала эффективность 10 мг алендроната при проведении рандомизированного плацебоконтролируемого исследования. Так, прирост МПК составил 5,3% в L_{1-IV}, 3% – области шейки бедра, 5% – в области трохантера [26, 29].

Имеется небольшое число работ, в которых отмечена высокая терапевтическая эффективность алендроната у лиц мужского пола. Так, показано, что у мужчин с первичным ОП прирост МПК в позвоночнике к концу 3-го года исследования составил 8,8%, в шейке бедра – 4,2%, однако данных о переломах не было [26].

Терапия бисфосфонатами должна быть длительной (3–5 лет), поэтому приверженность пациентов лечению является условием хорошего терапевтического эффекта. К сожалению, бисфосфонаты не включены в перечень средств для ДЛО, в связи с чем представляется важным наличие на рынке как оригинальных, так и качественных генериков.

Наряду с оригинальным алендронатом в арсенале врачей в последние годы появился широкий спектр генериков, которые имеют существенные преимущества в цене. Доказана биоэквивалентность генерика алендроната осталона при проведении исследования у 12 здоровых добровольцев, которые последовательно получали этот препарат в дозе 70 мг 1 раз в неделю, а затем (после периода отмычки) их переводили на оригинальный алендронат в дозе 70 мг 1 раз в неделю. Показана полная биоэквивалентность этих двух препаратов, на основании чего генерический препарат был зарегистрирован для клинического использования во многих странах Европы [30].

Постмаркетинговое исследование IV фазы, в котором оценивали эффективность и переносимость генерика алендроната в течение 12 мес терапии у пациентов с ОП (4360 женщин из 294 центров в Венгрии), продемонстрировало его положительное влияние на МПК позвоночника и проксимального отдела бедра: у 72,5% пациентов прирост составил >5% и только у 2,83% лиц отмечено снижение МПК >5%. На фоне лечения наблюдались достоверное уменьшение уровня маркеров костеобразования (щелочной фосфатазы и остеокальцина) и более значимое снижение уровня маркера костной резорбции С-телопептида коллагена типа I. Переносимость генерического препарата как отличную отметили 88,3% больных через 6 мес и 77,1% через 12 мес лечения, а как плохую – лишь 0,7 и 0,2% соответственно [22, 31]. Таким образом, проведенное исследование показало, что генерик алендроната может использоваться в клинической практике в качестве препарата первого выбора для лечения ОП у мужчин и женщин.

Сотрудниками НИИР им. В.А. Насоновой проанализированы данные двух несравнительных исследований, проведенных в 2006 г. (изучение эффективности оригинального алендроната) и в 2009 г. (исследование его генерика осталона) [32, 33]. Критерии включения и исключения были аналогичны в обоих исследованиях, средний возраст больных составлял 64,8±7,6 и 65,7±6,78 года соответственно, а продолжительность наблюдения – 12 мес. Прирост МПК достигал 6,25 и 5,96% в поясничном отделе позвоночника (p>0,05) и 1,21 и 2,9% в шейке бедренной кости (p>0,05) соответственно для оригинального препарата и его генерика. В обоих исследованиях отмечалось достоверное увеличение МПК в группах пациенток, принимавших оригинальный алендронат или его генерик, по сравнению с соответствующей группой контроля. Аналогичные данные получили И.А. Скрипникова и соавт. [34], применявшие оригинальный препарат: увеличение МПК в позвоночнике до 7,4%, а в шейке бедра до 3,6% через 1 год лечения.

Адекватное употребление кальция и витамина D, содержащихся в пищевых продуктах или лекарственных препаратах, – важный компонент профилактики и любой схемы лечения ОП. В реальной клинической практике следует помнить, что эффективность бисфосфонатов может зависеть от сбалансированности поступления в организм кальция и витамина D. Поэтому в 2010 г. была выпущена новая форма препарата (осталон кальций-D), в упаковке которого имеются два блистера, содержащих 4 таблетки алендроната по 70 мг 1 раз в неделю и 28 таблеток кальций-D₃ (600 мг кальция и 400 МЕ витамина D) 1 раз в день.

Таким образом, данные, демонстрирующие высокую эффективность по суррогатным критериям (МПК и биохимические костные маркеры), и хорошая переносимость являются основанием для назначения генерика алендроната при ОП у мужчин.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Беневоленская ЛИ, Лесняк ОМ. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Москва. 2011. 272 с. [Benevolenskaya LI, Lesnyak OM. *Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie*. Klinicheskie rekomendatsii [Osteoporosis. Diagnostics, prevention and treatment. Clinical recommendations]. Moscow. 2011. 272 p.]
2. Ригтз ЛБ, Мелтон Д. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. Ленинград:

3. БИНОМ, Невский диалект. 2000. 560 с. [Riggz LB, Melton D. *Osteoporoz. Etiologiya, diagnostika, lechenie* [Osteoporosis. Etiology, diagnostics, treatment]. Leningrad: BINOM, Nevskii dialekt. 2000. 560 p.]
3. NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA*. 2000;287:785–95.
4. Дыдыкина ИС, Алексеева ЛИ. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, фа-

4. торы риска, переломы, лечение. Научно-практическая ревматология. 2011;(5):13–7. [Dydykina IS, Alekseeva LI. Osteoporoz pri revmatoidnom artrite: diagnostika, faktory riska, perelomy, lechenie. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;(5):13–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-1454>.
5. Ward DD. Health related quality in ankylosing

- spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res.* 1999;11(4):247–55.
DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199908\)12:4%3C247::AID-ART3%3E3.0.CO;2-H](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199908)12:4%3C247::AID-ART3%3E3.0.CO;2-H).
6. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):44–9. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(2):44–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1272>.
7. Braun J. Epidemiology and prognostic aspects of ankylosing spondylitis. *Radiologe.* 2004;44(3):209–10,212–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00117-004-1025-9>.
8. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;(4):4–13. [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2008;(4):4–13. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-529>.
9. Насонов ЕЛ, Скрипникова ИА, Насонова ВА. Проблема остеопороза в ревматологии. Москва: Стин; 1997. 778 с. [Nasonov EL, Skripnikova IA, Nasonova VA. Problema osteoporoz v revmatologii [Osteoporosis problem in rheumatology]. Moscow: Stin; 1997. 778 p.]
10. Geusens P, Vosse D, van der Linden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(4):335–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e328133f5b3>.
11. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007;369(9570):1379–90. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60635-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60635-7).
12. Bessant R, Keat A. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol.* 2002;29(7):1511–9.
13. Lange U, Kluge A, Strunk J. Ankylosing spondylitis and bone mineral density – what is the ideal tool for measurement. *Rheumatol Int.* 2005;26(2):115–20. Epub 2004 Nov 5.
14. Sinigaglia L, Varenna M, Girasole G, Bianchi G. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006;32(4):631–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2006.07.002>.
15. Sivri A, Kiling S, Gokce-Kutsal Y, Ariyurek M. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 1996;15(1):51–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02231685>.
16. Devogelaer JP, Maldague B, Malghem J, Deuxchaisnes CN. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. A comparison of plane radiographs with single- and dual-photon absorptiometry and with quantitative computed tomography. *Arthritis Rheum.* 1992;35(9):1062–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780350911>.
17. Meirelles ES, Borelli A, Camargo OP. Influence of disease activity and chronicity on ankylosing spondylitis bone mass loss. *Clin Rheumatol.* 1999;18(5):364–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s100670050120>.
18. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780270401>.
19. Capaci K, Hegguler S, Argin M, Tas I. Bone mineral density in mild and advanced with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J.* 2003;44(3):379–84.
20. Fisher JE, Rodan GA, Reszka AA. In vivo effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway. *Endocrinology.* 2000;14(12):4793–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/endo.141.12.7921>.
21. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des.* 2003;9(32):2643–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1381612033453640>.
22. Раскина ТА, Летаева МВ. Гендерные особенности остеопенического синдрома в зависимости от активности ревматоидного воспаления. Современная ревматология. 2010;(3):28–33. [Raskina TA, Letaeva MV. Gender peculiarities of the osteopenic syndrome in the dependence on the rheumatoid inflammation activity. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2010;(3):28–33. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2010-616>.
23. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int.* 1999;9(5):461–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/PL00004171>.
24. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. Fit research group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4118–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.85.11.6953>.
25. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten year's experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350(12):1189–99.
26. Торопцова НВ. Остеопороз: взгляд на проблему диагностики и лечения. Современная ревматология. 2009;(3):68–72. [Toroptsova NV. Osteoporosis: a view of the problem of diagnosis and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2009;(3):68–72 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2009-562>.
27. Рожинская ЛЯ, Дзеранова ЛК, Марова ЕИ и др. Результаты лечения постменопаузального остеопороза бисфосфонатом фосамаксом (алендронатом). Остеопороз и остеопатии. 1998;(2):28–32. [Rozhinskaya LYa, Dzeranova LK, Marova EI, et al. Results of treatment of post-menopausal osteoporosis bisphosphonate fosamax (alendronate). *Osteoporoz i osteopatii.* 1998;(2):28–32. (In Russ.)]
28. Скрипникова ИА, Косматова ОВ. Результаты длительного лечения постменопаузального остеопороза бисфосфонатом – фосамаксом. Остеопороз и остеопатии. 2004;(1):16–9. [Skripnikova IA, Kosmatova OV. Results of long treatment of post-menopausal osteoporosis the bisphosphonate – fosamax. *Osteoporoz i osteopatii.* 2004;(1):16–9. (In Russ.)]
29. Баркова ТВ, Беневоленская ЛИ, Бакулин АВ. Изучение эффективности и переносимости препарата фосамакс у женщин с постменопаузальным остеопорозом по сравнению с плацебо. Остеопороз и остеопатии. 1998;(2):33–6. [Barkova TV, Benevolenskaya LI, Bakulin AV. Studying of efficiency and shipping of a preparation fosamaks at women with post-menopausal osteoporosis in comparison with placebo. *Osteoporoz i osteopatii.* 1998;(2):33–6. (In Russ.)]
30. Торопцова НВ, Никитинская ОА. Лечение остеопороза: клинический опыт применения дженерического препарата. Современная ревматология. 2011;(1):28–32. [Toroptsova NV, Nikitinskaya OA. Treatment of osteoporosis: clinical experience in using a generic drug. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2011;(1):28–32. (In Russ.)]
31. Geza B. Vizsgalatok a genericus alendronat natriummal, a sedronnal. *Praxis.* 2008;17:731–41.
32. Торопцова НВ, Никитинская ОА. Реальная клиническая практика: насколько оправдано назначение генериков. Consilium medicum. Приложение Неврология и ревматология. 2010;(2):42–5. [Toroptsova NV, Nikitinskaya OA. Real clinical practice: purpose of generics is how justified. *Consilium medicum. Prilozhenie Nevrologiya i revmatologiya.* 2010;(2):42–5. (In Russ.)]
33. Добровольская ОВ, Никитинская ОА, Торопцова НВ. Остеопороз и его осложнения: приверженность лечению и возможности ее повышения. Современная ревматология. 2011;(3):30–3. [Dobrovol'skaya OV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Osteoporosis and its complications: treatment adherence and possibilities of its enhancement. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2011;(3):30–3. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2011-681>.
34. Скрипникова ИА, Косматова ОВ, Новиков ВЕ и др. Результаты открытого многоцентрового исследования эффективности и переносимости Фосамакса 70 мг 1 раз в неделю при постменопаузальном остеопорозе. Остеопороз и остеопатии. 2005;(3):34–7. [Skripnikova IA, Kosmatova OV, Novikov VE, et al. Results of open multicenter research of efficiency and Fosamax's shipping of 70 mg once a week at post-menopausal osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii.* 2005;(3):34–7. (In Russ.)]

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

Медико-социальные последствия и качество жизни у больных старшей возрастной группы с переломами проксимального отдела бедра

Раскина Т.А., Аверкиева Ю.В.

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России», Кемерово, Россия
650090, Кемерово, пр. Молодежный, 4–16

Медико-социальное значение остеопороза определяется его последствиями – переломами позвонков и костей периферического скелета, обуславливающими высокие показатели летальности и инвалидизации среди лиц старшей возрастной группы, а соответственно, и большие материальные затраты в области здравоохранения.

Цель исследования – изучить медико-социальные последствия и качество жизни при переломах проксимального отдела бедра у лиц старшей возрастной группы.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 956 больных с остеопоротическими переломами. Прослежены основные социальные последствия у больных через 6, 12, 24 мес после переломов бедра в зависимости от методов проводимого лечения.

Результаты исследования. В первые 6 мес прикованными к постели были 10 (8,0%) человек в группе больных с хирургическими методами лечения и 78 (66,7%) в группе с консервативными методами лечения. Через 24 мес от момента перелома полное восстановление функции отмечено у 72 (57,6%) и 32 (27,35%) больных, получивших хирургическое и консервативное лечение соответственно.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что ближайшие и отдаленные последствия у больных с переломом проксимального отдела бедра зависят от метода лечения.

Ключевые слова: остеопоротические переломы; проксимальный отдел бедра; медико-социальные последствия.

Контакты: Юлия Валерьевна Аверкиева; doctorjulia@rambler.ru

Для ссылки: Раскина ТА, Аверкиева ЮВ. Медико-социальные последствия и качество жизни у больных старшей возрастной группы с переломами проксимального отдела бедра. Современная ревматология. 2014;(3):51–55.

Sociomedical sequels and quality of life in patients of old age group with proximal femoral fractures

Raskina T.A., Averkieva Yu.V.

*Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia
4–16, Molodezhnyi Pr., Kemerovo 650090*

The sociomedical significance of osteoporosis is determined by its sequels (vertebral and peripheral skeletal fractures) that are responsible for high mortality and disability rates among persons in the old age group and accordingly for high material costs in the health care system.

Objective: to study sociomedical sequels and quality of life in patients with proximal femoral fractures in the old age group.

Subjects and methods. 956 patients with osteoporotic fractures were followed up. Major social sequels were traced in the patients 6, 12, and 24 months after femur fractures in relation to treatment options,

Results. There were 10 (8.0%) and 78 (66.7%) bedridden patients in the surgical and medical treatment groups, respectively. Twenty four months after fracture, recovery of function was noted in 72 (57.6%) and 32 (27.35%) patients receiving surgical and medical treatment, respectively.

Conclusion. The findings suggest that immediate and late sequels in patients with proximal femoral fractures depend on a treatment option.

Key words: osteoporotic fractures; proximal femur; sociomedical sequels.

Contact: Yulia Valeryevna Averkieva; doctorjulia@rambler.ru

For reference: Raskina TA, Averkieva YuV. Sociomedical sequels and quality of life in patients of old age group with proximal femoral fractures. Modern Rheumatology Journal. 2014;(3):51–55.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-51-55>

Медико-социальное значение остеопороза (ОП) определяется его последствиями – переломами позвонков и костей периферического скелета, обуславливающими высокие показатели летальности и инвалидизации среди лиц старшей возрастной группы, а соответственно, и большие материальные затраты в области здравоохранения. Наиболее тяжелые медико-социальные последствия ОП обусловлены переломами проксимального отдела бедра [1–3]. В проведенных в России исследованиях, выявлено, что систе-

ма помощи больным с переломами бедра в большинстве городов не организована, единых стандартов оказания помощи нет [4]. По данным Е.Н. Гладковой и соавт. [5], госпитализируют только 33–46% больных с переломами бедра, из них лишь 12–16% получают хирургическое лечение. Отмечено, что рентгенологическое исследование для подтверждения диагноза проводится в 84% случаев. При оказании помощи больным старших возрастных групп в основном применяются методы консервативного лечения (деротаци-

онный сапожок и скелетное вытяжение), в том числе и в стационаре [4]. Пациентам с переломами бедра крайне редко проводится эндопротезирование (ЭП) сустава [5–7]. В целом протезирование тазобедренного сустава в России проводится в плановом порядке (в первую очередь пациентам с остеоартрозом) [4, 8]. Как следствие, летальность при переломах бедра в течение первого года после травмы в ряде городов России достигает 45–52% [4].

В большинстве исследований показано, что наибольший риск смертельных исходов после перелома наблюдается в первые 6–12 мес [5, 6, 9]. По данным зарубежных авторов, показатели летальности в течение первого года после перелома колеблются от 21,5 до 40,0% [10, 11]. Так, в исследовании, проведенном V. Novack и соавт. [12], общая летальность за первые 4 мес составила 20%.

Большой интерес представляют социальные аспекты перелома шейки бедра — функциональные возможности и повседневная активность пациентов, способность к самообслуживанию [11, 12]. Восстановление способности к передвижению, по разным источникам [4, 13], составляет от 32 до 97%.

ОП и связанные с ним переломы оказывают существенное влияние на качество жизни (КЖ) больных [14]. Так, в исследовании F. Roder и соавт. [14] проводилась оценка КЖ больных старшей возрастной группы с переломами проксимального отдела бедра, которым в течение 48 ч после травмы проводили хирургическое лечение (ЭП или остеосинтез). Для оценки КЖ использовали опросник SF-36 и Cumming Hip Scale. Было установлено, что при благоприятном послеоперационном периоде максимальное восстановление показателей КЖ (до 90% от всего объема) приходится на первые 6 мес после травмы. Однако даже спустя год после травмы значения по шкале физического функционирования достигли лишь 85% от исходного уровня. Полного восстановления показателей КЖ у больных не выявлено ни по одной из шкал.

В работе С.А. Бахтияровой [15], посвященной изучению КЖ у больных с переломами проксимального отдела бедра и больных с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе в сравнении с лицами без переломов и ИМ показано, что больные с переломами и больные с ИМ имеют одинаковое КЖ. Однако больные с переломами были в большей степени ограничены в физической активности и в большей степени страдали от боли.

Чрезвычайно масштабной работой по изучению КЖ больных с остеопоротическими переломами является исследование CaMos [16], в которое было включено 4816 больных; период наблюдения от момента травмы составил 10 лет. Опрос проводился с помощью опросника SF-36. Было установлено, что больные с переломами бедра имели значимо более низкие показатели КЖ по всем шкалам, чем лица без переломов. Как у мужчин, так и у женщин отмечено наибольшее влияние перелома бедра на физическое функционирование.

Цель исследования — изучить медико-социальные последствия и КЖ у больных старшей возрастной группы с переломами проксимального отдела бедра.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 956 больных с остеопоротическими переломами. Среди обследованных преобладали женщины (78,1%). Средний возраст женщин — 75,4±9,27 года; медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили] — 77 [70; 82], средний возраст мужчин — 71,5±10,39 года; Me 70 [65; 80].

В ходе исследования оценивали показатели летальности — как госпитальной, так и через 6, 12 и 24 мес после перелома бедра.

Учитывались методы проводимого лечения: консервативное и хирургическое. Консервативное лечение было представлено наложением деротационного сапожка и скелетным вытяжением, хирургическое — остеосинтезом и ЭП тазобедренного сустава.

Прослежены основные социальные последствия у больных после переломов бедра через 6, 12 и 24 мес: прикованность к постели, ограничение двигательной активности в пределах комнаты, использование вспомогательных средств и полное восстановление функции. Таким образом были определены степень двигательной активности и функциональной недостаточности больных, способность к самообслуживанию.

Информация о переломах и их исходах получена по данным из архивов травматологических отделений Кемерово, журналов регистрации городского отдела ЗАГС, путем телефонного опроса больных и их родственников.

КЖ у пациентов с остеопоротическими переломами проксимального отдела бедра оценивали при помощи опросника SF-36, который заполнялся либо путем телефонного опроса, либо при личной беседе.

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, США) для Windows (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177). Данные методов описательной статистики для количественных признаков представлены в виде среднего значения (M) и среднеквадратического отклонения (δ); Me [25-й; 75-й перцентили]. Проверка по критерию Колмогорова — Смирнова показала, что все эти признаки имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем сравнение количественных признаков проводилось с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни для двух независимых выборок. Качественные признаки представлены процентами и долями. Для качественных признаков оценка разности между генеральными долями (частотами) проводилась с помощью χ^2 и критерия для сравнения долей.

Критический уровень статистической значимости при проверке принимали равным 0,05.

Результаты исследования. Прослежена летальность при переломах бедра у 432 больных (328 женщин и 104 мужчины) в периоды наблюдения: 0–6; 7–12 и 13–24 мес. За первые 6 мес умерло 95 (22,0%) из 432 больных, за период с 7 до 12 мес — 42 (12,46%) из 337 пациентов, за период с 13 до 24 мес — 47 (16,21%) из 295 оставшихся под наблюдением больных. Установлено, что летальность в первые 6 мес после перелома бедра была статистически значимо выше, чем в период наблюдения 7–12 мес ($\chi^2=14,28$; $p<0,0001$) и в период 13–24 мес ($\chi^2=2,1$; $p=0,04$). Показатели летальности периодов 7–12 и 13–24 мес статистически значимо не различались ($\chi^2=1,04$; $p=0,25$).

Были прослежены основные социальные последствия у выживших пациентов с переломами бедра. Выявлено, что в первые 6 мес в группе больных, которых лечили хирургическими методами, прикованными к постели были 10 (8,0%) пациентов, а в группе консервативных методов лечения — 78 (66,67%; $\chi^2=89,89$; $p<0,0001$). Ограничение двигательной активности в пределах комнаты отмечено у 86 (68,8%) больных с хирургическими вмешательствами и у 30 (25,64%)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

больных, получавших консервативное лечение ($\chi^2=45,11$; $p<0,0001$). Вспомогательными средствами пользовались после хирургического лечения 105 (84,0%) больных, после консервативного – 34 (29,0%; $\chi^2=74,62$; $p<0,0001$). Зафиксированы единичные случаи полного восстановления функции у больных как при хирургическом, так и при консервативном лечении. Статистически значимых различий между группами не отмечено ($\chi^2=0,81$; $p=0,5$).

Анализ социальных последствий показал, что через 6 мес наблюдения выявлен низкий удельный вес больных с полным восстановлением функции как после хирургического, так и после консервативного лечения (8,0 и 5,13% соответственно). Установлено, что при использовании консервативных методов лечения большинство больных были прикованы к постели, в то время как при использовании хирургических методов больные могли передвигаться по квартире с помощью вспомогательных средств.

Через 12 мес после перелома уменьшилось число больных, прикованных к постели, с ограничением двигательной активности в пределах комнаты, использующих вспомогательные средства при передвижении, и увеличилось число больных с полным восстановлением функции как в группе хирургических, так и в группе консервативных методов лечения (рис. 1).

Через 24 мес от момента перелома при использовании хирургических методов лечения прикованным к постели оставался только 1 (0,4%) пациент, в то время как при использовании консервативных методов таких больных было 16 (13,68%; $\chi^2=18,3$; $p<0,0001$). Выявлено значительное снижение числа больных с ограничением двигательной активности в пределах комнаты в обеих группах – как с хирургическим, так и с консервативным лечением (10,4 и 26,5% соответственно; $p=0,002$). При хирургическом лечении вспомогательными средствами продолжали пользоваться 48 (38,4%) больных, при консервативном – 69 (58,97%; $\chi^2=10,24$; $p=0,002$). Полное восстановление функции отмечено у 72 (57,6%) и 32 (27,35%) больных, получивших хирургическое и консервативное лечение соответственно ($\chi^2=4,62$; $p<0,0001$).

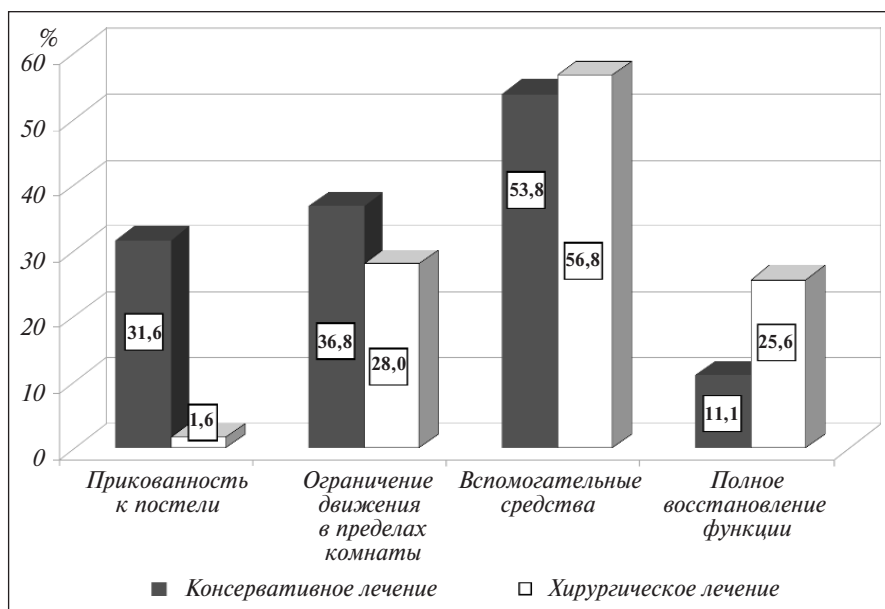


Рис. 1. Социальные последствия у больных с переломами проксимального отдела бедра через 12 мес после травмы

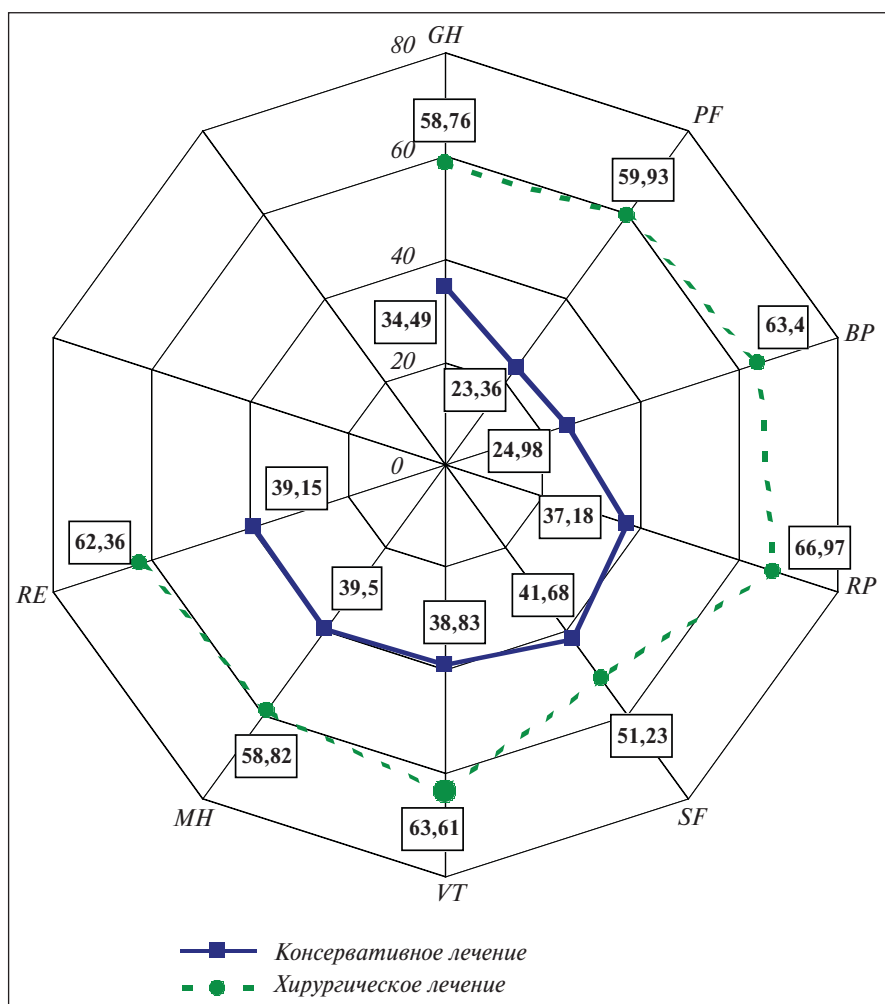


Рис. 2. Показатели опросника SF-36 у больных после консервативного и хирургического лечения переломов бедра

Таким образом, спустя 24 мес после перелома при использовании консервативных методов лечения число больных, прикованных к постели, имеющих ограничение двигательной активности в пределах комнаты и использующих вспомогательные средства, было достоверно большим, чем при хирургическом лечении. Полное восстановление функции у больных после хирургического лечения наблюдалось в 2,5 раза чаще, чем после консервативной терапии.

Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о том, что ближайшие и отдаленные последствия у больных с переломом проксимального отдела бедра зависят от вида лечения. Хирургическое лечение является методом выбора для больных с данным видом перелома.

При оценке КЖ среди выживших больных с переломами проксимального отдела бедра в зависимости от методов проводимого лечения (хирургическое и консервативное) установлено, что у больных с переломами проксимального отдела бедра, получивших консервативное лечение, отмечались более низкие значения по всем шкалам опросника SF-36, чем у пациентов после хирургического вмешательства (рис. 2).

Среди шкал опросника, «образующих» физическое здоровье, наибольшие различия между группами выявлены для интенсивности боли – 38,42% ($p < 0,0001$). Различие по шкале физического функционирования составило 36,57% ($p < 0,0001$), по показателю ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, – 29,79% ($p < 0,0001$). Наименьшее различие между группами установлено по показателю общего состояния здоровья – 24,48% ($p < 0,001$).

Среди шкал, обуславливающих психическое здоровье, также получены статистически значимые различия между группами, при этом наибольшее различие выявлено для показателя жизненной активности – 24,78% ($p < 0,001$).

Различие по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, составило 23,21% ($p < 0,001$), по показателю психического здоровья – 19,82% ($p < 0,001$). Наименьшее различие между группами выявлено для шкалы социального функционирования – 9,55% ($p < 0,001$).

Различие для показателя физического компонента здоровья составило 32,26% ($p < 0,0001$), для психологического компонента – 19,24% ($p < 0,001$).

Таким образом, у больных, получавших консервативную терапию, все показатели шкал КЖ были достоверно ниже, чем у больных после хирургического лечения.

Заключение

ОП и связанные с ним осложнения – одна из главных причин снижения физической активности в пожилом возрасте. Переломы позвонков и костей периферического ске-

лета обуславливают значительный рост заболеваемости, инвалидности и смертности среди лиц пожилого возраста и, соответственно, большие материальные затраты в области здравоохранения [17]. Нами выявлены достаточно высокие показатели летальности у лиц старшей возрастной группы с переломами проксимального отдела бедра: через 6 мес – 22,0%, через 12 мес – 31,8%, через 24 мес – 42,2%, что согласуется с данными, полученными в ходе исследований, проведенных в России [17, 18]. По данным литературы, наибольшая летальность выявляется в первые 6 мес после перелома бедра (12,0–24,0%), достигая в ряде городов 45–52% за первый год [6, 18, 19]. Самая низкая летальность через год зарегистрирована в Ярославле (15,1%), где все пациенты с переломами бедра в обязательном порядке госпитализировались в стационар [5].

Анализ социальных последствий показал, что очень много больных в России имеют выраженное ограничение двигательной активности, низкое КЖ и нуждаются в постороннем уходе даже спустя 2 года после перелома бедра [7, 20]. Представленные данные касаются лишь выживших пациентов, с учетом же умерших больных эти показатели значительно увеличиваются. При отсутствии хирургического лечения 33% выживших пациентов с переломами бедра остаются прикованными к постели, у 42% больных активность ограничена пределами квартиры. Полное восстановление функции отмечено только у 9% больных [4]. В Кемерово при консервативном лечении прикованными к постели через 2 года оставались 13,68% больных, 26,5% передвигались только в пределах квартиры и лишь у 27,35% отмечено полное восстановление функции.

При сравнении групп пациентов в зависимости от метода лечения было установлено, что у больных с консервативными вариантами лечения показатели КЖ по всем параметрам были значительно ниже, чем у лиц с хирургическими вариантами лечения. Подобные результаты получены и другими авторами [14, 15]. Так, в работе С.А. Бахтияровой [15] показано, что если в течение первого года восстановление после травмы происходило независимо от способа лечения, то через 3 года пациенты, леченные хирургически, были менее ограничены в выполнении физических нагрузок и меньше страдали от боли и эмоциональных расстройств.

Таким образом, в Кемерово КЖ у лиц старшей возрастной группы с переломами проксимального отдела бедра, получивших консервативное лечение, значимо ниже, чем у пациентов после хирургического лечения. Тяжесть исходов, связанных с остеопоротическими переломами бедра, диктует необходимость 100% госпитализации, раннего хирургического вмешательства с использованием современных технологий и последующей активной реабилитации.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Меньшикова ЛВ, Храмова НА, Ершова ОБ и др. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования). *Остеопороз и остеопатии*. 2002;(1):8–11. [Men'shikova LV, Khramtsova NA, Ershova OB, et al. The closest and remote

outcomes of changes of proximal department of a hip at persons of advanced age and their medico-social consequences (according to multicenter research). *Osteoporoz i osteopatii*. 2002;(1):8–11. (In Russ.)]
2. Родионова СС, Колондаев АФ, Соллод ЭИ. Комбинированное лечение переломов шейки бедренной кости на фоне остеопороза. *Русский медицинский жур-*

нал. 2004;12(24):1388–91. [Rodionova SS, Kolondaev AF, Solod EI. The combined treatment of fractures of a neck of a femur against osteoporosis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;12(24):1388–91. (In Russ.)]
3. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K. Fracture-associated hospitalizations in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2011;56(1):

- 176–82. DOI: 10.1007/s10620-010-1433-9. Epub 2010 Oct 9.
4. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ. Остеопороз в Российской Федерации: проблемы и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2010;(5):14–8. [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI. Osteoporosis in the Russian Federation: Problems and Perspectives. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(5):14–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-725>.
5. Гладкова ЕН, Ходырев ВН, Лесняк ОМ. Исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц старше 50 лет. Остеопороз и остеопатии. В кн.: Тезисы IV Российского конгресса по остеопорозу. Санкт-Петербург; 2010; Приложение 1:32. [Gladkova EN, Khodyrev VN, Lesnyak OM. Outcomes of changes of proximal department of a hip at persons are more senior than 50 years. Osteoporosis and osteopathy. In: *Tezisy IV Rossiiskogo kongressa po osteoporozu* [Theses of the IV Russian congress on osteoporosis]. St-Petersburg; 2010; Suppl 1:32.]
6. Аникин СГ. Распространенность, факторы риска и социальная значимость остеопоротических переломов бедра и предплечья среди населения г. Электросталь. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2002. 22 с. [Anikin SG. *Rasprostranennost', faktory riska i sotsial'naya znachimost' osteoporoticheskikh perelomov bedra i predplech'ya sredi naseleniya g. Elektrostal'*. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Prevalence, risk factors and the social importance the osteoporoticheskikh of fractures of a hip and a forearm among the population Electrostal: Cand. Diss. (Med. Sci.)]. Moscow; 2002. 22 p.]
7. Меньшикова ЛВ. Исходы переломов бедренной кости и их медико-социальные последствия. Клиническая медицина. 2002;80(6):39–41. [Men'shikova LV. Outcomes of fractures of a femur and their medico-social consequences. *Klinicheskaya meditsina*. 2002;80(6):39–41. (In Russ.)]
8. Аскарлов АФ, Еникеев РИ, Сивков СВ и др. Проблемы остеопороза и оказание травматологической помощи у людей пожилого возраста. Здравоохранение Башкортостана. 2003; Спецвыпуск 6:6–9. [Askarov AF, Enikeev RI, Sivkov SV, et al. Problems of osteoporosis and rendering the traumatologic help at people of advanced age. *Zdravookhraneniye Bashkortostana*. 2003; Spetsial Issue 6:6–9. (In Russ.)]
9. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 272 с. [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI. *Klinicheskie rekomendatsii. Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie* [Clinical recommendations. Osteoporosis. Diagnostics, prevention and treatment]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 272 p.]
10. Parikh S, Brookhart MA, Stedman M. Correlations of nursing home characteristics with prescription of osteoporosis medications. *Bone*. 2011;48(5):1164–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2011.02.006>.
11. Farahmand BY, Persson PG, Michaelsson K, et al. Physical activity and hip fracture: a population-based case-control study. *Int J Epidemiol*. 2000;29(2):308–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ije/29.2.308>.
12. Novack V, Jotkowitz A, Etzion O, et al. Does delay in surgery after hip fracture lead to worse outcomes. A multicenter survey. *Int J Qual Health Care*. 2007;19(3):170–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/intqhc/mzm003>.
13. Koot VC, Peeters PH, de Jong JR, et al. Functional results after treatment of hip fracture: a multicentre, prospective study in 215 patients. *Eur J Surg*. 2000;166(6):480–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/110241500750008808>.
14. Roder F, Schwab M, Aleker T, et al. Proximal femur fracture in older patients rehabilitation and clinical outcomes. *Age Ageing*. 2003;32(1):8–9.
15. Бахтиярова СА. Проспективное исследование качества жизни и социально-экономических последствий осложненного остеопороза. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2009. 22 с. [Bakhtiyarova SA. *Prospektivnoe issledovanie kachestva zhizni i sotsial'no-ekonomicheskikh posledstviy oslozhnennogo osteoporozu*. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Prospektivny research of quality of life and social and economic consequences of the complicated osteoporosis: Cand. Diss. (Med. Sci.)]. Moscow; 2009. 22 p.]
16. Vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporosis Int*. 2005;16(5):568–78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-004-1735-x>. Epub 2004 Oct 27.
17. Беневоленская ЛИ, Лесняк ОМ. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 176 с. [Benevolenskaya LI, Lesnyak OM. *Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie: klinicheskie rekomendatsii* [Osteoporosis. Diagnostics, prevention and treatment: clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 176 p.]
18. Лесняк ОМ. Фармакоэкономика средств профилактики и лечения остеопороза. Руководство по остеопорозу. Москва: Бином; 2003. С. 469–81. [Lesnyak OM. *Farmakoekonomika sredstv profilaktiki i lecheniya osteoporozu*. *Rukovodstvo po osteoporozu* [Farmakoekonomika of prophylactics and osteoporosis treatment. Guide to osteoporosis]. Moscow: Binom; 2003. P. 469–81.]
19. Еникеева ЮШ, Исаканова АО, Лесняк ОМ. Виды медицинской помощи, оказываемой пациентам с переломами проксимального отдела бедра. Остеопороз и остеопатии. В кн.: Тезисы IV Российского конгресса по остеопорозу. Санкт-Петербург; 2010; Приложение 1:28. [Enikeeva YuSh, Isakanova AO, Lesnyak OM. Types of the medical help given patients with changes of proximal department of a hip. Osteoporosis and osteopathy. In: *Tezisy IV Rossiiskogo kongressa po osteoporozu* [Theses of the IV Russian congress on osteoporosis]. St-Petersburg; 2010; Suppl 1:28.]
20. Оценка медико-социальных последствий переломов проксимального отдела бедра. В кн.: От научных достижений до внедрения в практику: Материалы съезда кардиологов и терапевтов центра России. Москва – Рязань; 2008. С. 37–40. [Assessment of medico-social consequences of changes of proximal department of a hip. In: *Ot nauchnykh dostizhenii do vnedreniya v praktiku: Materialy s'ezda kardiologov i terapevtov tsentra Rossii* [From scientific achievements before introduction in practice: Materials of congress of cardiologists and therapists of the center of Russia]. Moscow-Ryazan'; 2008. P. 37–40.]

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

Диагностические критерии идиопатических воспалительных миопатий. Проблемы их оптимизации

Антелава О.А.¹, Раденска-Лоповок С.Г.², Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

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

Статья посвящена проблемам оптимизации диагностических критериев идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ) – группы редких аутоиммунных гетерогенных заболеваний, характеризующихся воспалительным поражением скелетной мускулатуры. Представителями этой группы традиционно считаются полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ) и миозит с включениями. Подробно рассмотрена история создания классификационных критериев ИВМ, начиная с критериев Т.А. Medsger и соавт. (1970), опирающихся на клиническую картину, лабораторные данные и результаты инструментальных исследований, а также предложенных в 1975 г. А. Bohan и J.B. Peter критериев (в том числе впервые введенных критериев исключения), остающихся основополагающими как в клинической практике, так и в научных исследованиях. В основе клинико-серологических критериев ИВМ Y. Troyanov и соавт. (2005) лежит выделение перекрестных overlap-синдромов миозита. Классификационное (выделение субтипов) и терапевтическое значение критериев, основанных на клинико-серологической характеристике, поддержано венгерскими исследователями A. Vancsa и соавт. (2010), которыми изучена связь клинических и терапевтических характеристик ИВМ с позитивностью по миозит-специфическим и миозит-ассоциированным антителам. Критерии M.C. Dalakas (1991, 2003) основываются на специфических иммунопатологических особенностях гистологической картины, позволяющих дифференцировать ДМ и ПМ, а также миозит с включениями от других миопатических синдромов. В критериях European Neuromuscular Centre (ENMC) 2004 г. впервые выделены как отдельные субтипы аутоиммунная некротизирующая миопатия и неспецифический миозит. Несомненный клинический интерес представляет серологическая классификация ИВМ, которая базируется на оценке аутоантител, играющих важную роль в патогенезе заболевания. Очевидна необходимость правильной и своевременной диагностики как ИВМ в целом, так и его субтипов в частности, которая осложняется неоднородностью последних. Предлагаемые подходы к диагностике и классификации ИВМ имеют свои преимущества и недостатки, так что работа в этом направлении еще предстоит.

Ключевые слова: идиопатические воспалительные миопатии; диагностические критерии; полимиозит; дерматомиозит.

Контакты: Ольга Алексеевна Антелава; antelavao@gmail.com

Для ссылки: Антелава ОА, Раденска-Лоповок СГ, Насонов ЕЛ. Диагностические критерии идиопатических воспалительных миопатий. Проблемы их оптимизации. Современная ревматология. 2014;(3):56–65.

Diagnostic criteria for idiopathic inflammatory myopathies. Problems of their optimization

Antelava O.A.¹, Radenska-Lopovok S.G.², Nasonov E.L.^{1,2}

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

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

The paper deals with the problems of optimizing the diagnostic criteria for idiopathic inflammatory myopathies (IIM), a group of heterogeneous rare autoimmune diseases characterized by inflammatory lesion in the skeletal muscles. The representatives of this group are traditionally considered to be polymyositis (PM), dermatomyositis (DM), and inclusion-body myositis. The authors detail the history of classification criteria for IIM from those proposed by T.A. Medsger et al. (1970) relying on its clinical picture, laboratory data and instrumental findings, as well as the criteria (including the first introduced exclusion ones) elaborated by A. Bohan and J.B. Peter in 1975, which remain fundamental in both clinical practice and researches. The basis for the clinical and serological criteria proposed by Y. Troyanov et al. (2005) for IIM is the identification of myositis-overlap syndromes. The classificational (subtype identification) and therapeutic value of the criteria based on clinical and serological characteristics was supported by the Hungarian investigators A. Vancsa et al. (2010) who investigated the relationship between the clinical and therapeutic characteristics of IIM and positivity for myositis-specific and myositis-associated antibodies. The criteria developed by M.C. Dalakas (1991, 2003) are based on the specific immunopathological features of a histological pattern, which allow the differentiation of DM, PM, and inclusion-body myositis from other myopathic syndromes. The 2004 European Neuromuscular Center (ENMC) criteria first identify necrotizing autoimmune myopathy and nonspecific myositis as individual subtypes. The serological classification of IIM, which is based on the assessment of autoantibodies that play an important role in the pathogenesis of the disease, is of indubitable interest. There is an obvious need for the correct and timely diagnosis of both IIM as a whole and its subtypes in particular, which is complicated by the heterogeneity of the latter. The proposed approaches to diagnosing and classifying IIM have their advantages and disadvantages so that work in this direction is yet to be under way.

Key words: idiopathic inflammatory myopathies; diagnostic criteria; polymyositis; dermatomyositis.

Contact: Olga Alekseyevna Antelava; antelavao@gmail.com

For reference: Antelava OA, Radenska-Lopovok SG, Nasonov EL. Diagnostic criteria for idiopathic inflammatory myopathies. Problems of their optimization. Modern Rheumatology Journal. 2014;(3):56–65.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-56-65>

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) представляют собой группу редких аутоиммунных гетерогенных заболеваний, характеризующихся воспалительным поражением скелетной мускулатуры [1, 2]. Основными представителями этой группы традиционно считаются: полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ) и миозит с включениями [3].

Наряду с ПМ и ДМ в группу ИВМ входят ювенильный ДМ (ЮДМ), онкомиозит и миозит, ассоциирующийся с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), – «перекрестный (overlap) синдром» [4]. Так, признаки миопатии могут присутствовать в клинической картине системной склеродермии (ССД), системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита (РА), синдрома Шёгрена и системных васкулитов [5].

Каждый подтип ИВМ обладает собственными клиническими особенностями (манифестация, течение болезни, ответ на терапию глюкокортикоидами – ГК), определяемыми патогенетическими механизмами.

В то же время воспаление мышечной ткани (миозит) может не только иметь аутоиммунное происхождение, но и наблюдаться при других патологических состояниях, например инфекциях (инфекционные миозиты), интоксикациях (токсический миозит), что диктует необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики.

Очевидна актуальность правильной постановки диагноза ИВМ и определения его подтипа, поскольку морфологическая и фенотипическая принадлежность каждого состояния диктует определенный подход к фармакотерапии.

Проблема диагностических критериев ИВМ остается предметом дискуссий и широко обсуждается в медицинской литературе, что связано с неомогенностью подгрупп как по клиническим, лабораторным, морфологическим признакам, так и по ответу на терапию.

История разработки классификационных критериев ИВМ начинается с 1970 г., когда Т.А. Medsger и соавт. [6] предложили критерии, опирающиеся на клиническую картину (мышечная слабость), лабораторные данные (повышение уровня креатинфосфокиназы – КФК), электромиографическое (ЭМГ) исследование с использованием игольчатых электродов, характерные воспалительные морфологические изменения и на отсутствие эффективности ГК. Далее последовали в целом схожие критерии R. De Vere и W.G. Bradley 1975 г. [7], отличающиеся, однако, от предыдущих наличием «миалгии» как дополнительного к мышечной слабости симптома и отсутствием оценки эффективности ГК как критериального признака.

Тогда же, в 1975 г., были предложены критерии A. Bohan и J.V. Peter [8, 9], которые, несмотря на множество и поликомпонентность следующих критериев ПМ/ДМ, остаются основополагающими как в клинической практике, так и в научных исследованиях. Помимо основных, авторами впервые предложены критерии исключения (других возможных причин миопатии, актуальность которых впоследствии подчеркивали М.С. Dalakas [10], J.E. Hoogendijk и соавт. 2004 [11]).

В дальнейшем, с учетом расширения знаний об особенностях патогенеза, выявления миозит-специфических антител и характерных для каждого подтипа гистопатологических черт, менялась расстановка акцентов при взгляде на классификационные критерии ИВМ [12].

В зависимости от приоритетов исследователей критерии базировались на клинических, клинико-серологических, иммуногистохимических и морфологических признаках, позволяющих классифицировать субфенотипы соответствующим мнению авторов образом:

- Т.А. Medsger и соавт., 1970 [6] – ИВМ;
- R. De Vere и W.G. Bradley, 1975 [7] – ПМ/ДМ;
- A. Bohan и J.V. Peter, 1975 [8, 9] – ПМ/ДМ;
- М.С. Dalakas, 1991 [10] – ПМ/ДМ/миозит с включениями;
- R.C. Griggs и соавт., 1995 [13] – миозит с включениями;
- K. Tanimoto и соавт., 1995 [14] – ПМ/ДМ;
- I.N. Targoff и соавт., 1997 [15] – ИВМ;
- F.L. Mastaglia и В.А. Phillips, 2002 [16] – ПМ/ДМ/миозит с включениями;
- R.D. Sontheimer, 2002 [17] – амиопатический ДМ;
- M.F. van der Meulen и соавт., 2003 [18] – ПМ/ДМ и др.;
- M.S. Dalakas и R. Hohlfield, 2003 [2] – ПМ/ДМ;
- J.E. Hoogendijk и соавт. 119th ENMC international workshop, 2004 [11] – ПМ/ДМ/миозит с включениями, некротизирующий миозит, амиопатический миозит;
- Y. Troyanov и соавт. 2005 [19] – overlap-синдром;
- J. Solomon и соавт., 2011 [20] – предварительные критерии АСС;
- D. Hilton-Jones и соавт., 2010 [21] – миозит с включениями.

Основные характеристики существующих критериев суммированы в табл. 1 [22].

Определенный интерес и обсуждение среди ученых вызвали клинико-серологические критерии ИВМ Y. Troyanov и соавт. 2005 г. [19]. Авторы сравнивают оригинальные критерии Bohan и Peter 1975 года с двумя предложенными ими классификационными системами, в основе которых лежит выделение перекрестных overlap-синдромов миозита. Материал базировался на обследовании 100 пациентов из Канады и Франции. На первом этапе исследования (I система – клиническая) overlap-миозит определялся как сочетание критериев Bohan и Peter хотя бы с одним клиническим признаком (например, полиартрит, феномен Рейно, склеродактилия/склеродермия, нарушение моторики пищевода). Последующая интеграция результатов серологического исследования у этих пациентов, привела к разработке II (клинико-серологической) системы, базирующейся на присутствии хотя бы одной клинической черты и/или позитивности по миозит-ассоциированным/специфическим антителам [антисинтетазные, anti-signal recognition particle (SRP), systemic sclerosis-associated, и ANA]. Согласно модифицированной системе Y. Troyanov и соавт. [19], overlap-миозит наблюдается у 67% больных ИВМ, что значительно превышает показатели его диагностики, опирающиеся на критерии Bohan и Peter (24%). Вместе с тем определение overlap-миозита по Y. Troyanov и соавт. позволяет выделить больных с изолированным (так называемым чистым) ПМ, тогда частота его диагностики снижается до 9% от общего числа больных ИВМ, по сравнению с 45% по критериям Bohan и Peter.

Выделение вышеописанных субтипов ИВМ, по мнению авторов, имеет терапевтическое и прогностическое значение. Так, ПМ встречается у пациентов более старшего возраста, характеризуется хроническим течением и высоким уровнем рефрактерности к терапии ГК (50%); тогда как ДМ – более высокой чувствительностью к терапии ГК

О Б З О Р Ы

Таблица 1. Диагностические критерии ПМ/ДМ

Критерии	Характеристика	Комментарии
Т.А. Medsger и соавт., 1970 г. [6]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мышечная слабость 2. Воспалительная морфологическая картина 3. Типичная ЭМГ-триада 4. Повышение уровня «мышечных» ферментов (в первую очередь КФК) 5. Положительный «ответ» на ГК 	
R. De Vere и W.G. Bradley, 1975 г. [7]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мышечная слабость 2. Воспалительная морфологическая картина 3. Типичная ЭМГ-триада 4. Повышение уровня «мышечных» ферментов 5. Миалгия и болезненность при пальпации болевых точек 	
A. Bohan и J.V. Peter, 1975 г. [8, 9] <i>Впервые введены критерии исключения!</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Симметричная слабость, обычно прогрессирующая с проксимальных отделов конечностей 2. Морфологические изменения, свидетельствующие о миозите: некроз мышечных волокон I и II типа, фагоцитоз, дегенерация и регенерация, изменение размеров мышечных волокон, эндомизиальные, перимизиальные, периваскулярные или интерстициальные мононуклеарные клетки 3. Повышение уровня сывороточных «мышечных» ферментов: КФК, альдолазы, ЛДГ, трансаминаз (АСТ/АЛТ) 4. ЭМГ-признаки воспалительной миопатии – триада: короткие, низкоамплитудные потенциалы двигательных единиц; потенциалы фибрилляции в состоянии мышечного расслабления и высокочастотные повторяющиеся разряды 5. Характерные для ДМ кожные изменения 	<p>Достоверный ПМ – п. 1–4 Вероятный ПМ – 3 из п. 1–4 Возможный ПМ – 2 из п. 1–4 Достоверный ДМ – сыпь + 3 любых критерия Вероятный ДМ – сыпь + 2 любых критерия Возможный ДМ – сыпь + 1 критерий</p>
M.C. Dalakas, 1991 г. [10] <i>(основаны на критериях A. Bohan и J.V. Peter 1975 г. с акцентом на морфологическую характеристику)</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Прогрессирующая проксимальная мышечная слабость больше, чем дистальная, развивающаяся в течение нескольких недель или месяцев. Исключается поражение мышц лица и глаз 2. Кожная сыпь + кальциноз 3. Характерная для каждого субтипа (ПМ/ДМ/миозит с включениями) морфологическая картина: ДМ: некроз, фагоцитоз, регенерация, перифасцикулярная атрофия (50–90%). Воспалительные перифасциальные периваскулярные инфильтраты, эндотелиальная гиперплазия с тубулоретиккулярными структурами. Облитерация капилляров ПМ: CD8+ лимфоцитарная инвазия ненекротизированных мышечных волокон, экспрессирующих HLA I класса гистосовместимости 	<p>Достоверный – наличие всех признаков Вероятный – все признаки, кроме гистологических</p>
K. Tanimoto, 1995 г. [14]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Гелиотропная сыпь, папулы или линейная эритема Готтмана на разгибательных поверхностях 2. Проксимальная мышечная слабость 3. Миалгии при пальпации или спонтанные миалгии 4. Повышение уровня КФК или альдолазы 5. Характерная ЭМГ-триада 6. Анти-Jo1-аутоантитела 7. Недеструктивный артрит или артралгии 8. Признаки системного воспаления (лихорадка, СОЭ, уровень СРБ) 9. Биопсия мышц свидетельствует о миозите (воспалительный инфильтрат с дегенерацией или некрозом мышечных волокон, активный фагоцитоз или активная регенерация) 	<p>Достоверный ПМ – 4 признака без сыпи, чувствительность 99% (180 больных из 182), специфичность ПМ и ДМ 95% Достоверный ДМ – сыпь + 4 других признака, чувствительность 94%</p>
I.N. Targoff, 1997 г. [15]	<p>Исключить все невоспалительные миопатии! Наличие 5 критериев A. Bohan и J.V. Peter 1975 г. (должны присутствовать гелиотропная сыпь и эритема Готтмана + любое из миозит-специфических аутоантител) Определенный ПМ/ДМ = любые 4 из 6 Вероятный ПМ/ДМ = любые 3 из 6 Возможный ПМ/ДМ = любые 2 из 6</p>	<p>ДМ определяется при наличии характерной кожной сыпи Миозит с включениями – соответственно критериям R.C. Griggs и соавт. 1995 г. ЮДМ определяется возрастом начала до 18 лет АДМ – по критериям R.D. Sontheimer 2002 г. Необходимы дальнейшие исследования для разработки новых критериев с учетом конкретных симптомов, морфологических, МРТ-признаков и генетических маркеров (HLA-DR3)</p>
M.C. Dalakas и R. Hohlfield, 2003 г. [2] <i>(основаны на иммуноги-</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Подостро нарастающая проксимальная мышечная слабость 2. Повышение сывороточного уровня «мышечных» ферментов 3. Характерная для каждого субтипа морфологическая картина 	<p>Достоверный ПМ – критерии 1 и 2 + воспалительная морфологическая картина с комплексом</p>

О Б З О Р Ы

Критерии	Характеристика	Комментарии
<i>стохимических особенностей ИВМ)</i>	4. Типичная кожная сыпь	CD8/МНС I отсутствие вакуолей Вероятный ПМ – критерии 1 и 2 + морфологическая картина, демонстрирующая экспрессию МНС I класса без Т-клеток или вакуолей Достоверный ДМ – сыпь + характерная мышечная биопсия Вероятный ДМ – отсутствие сыпи + характерная мышечная биопсия АДМ – сыпь без мышечной слабости
M.F. van der Meulen и соавт., 2003 г. [18]	Достоверный ПМ – повышение КФК более чем в 2 раза, мононуклеарные клетки, окружающие (в идеале - инвазирующие) эндомизимальные мышечные волокна Достоверный ДМ – типичная сыпь + перифасцикулярная атрофия мышечных волокон Неспецифический миозит – перимизимальная или перифасцикулярная инфильтрация мононуклеарами без эндомизимальных мононуклеаров или перифасцикулярной артрофирии или сыпи Возможный миозит – повышение уровня КФК в 2 раза и менее и некротизирующая миопатия с небольшим количеством или полным отсутствием мононуклеаров	<i>Каждая категория разделяется на изолированный миозит, миозит в рамках СЗСТ, или миозит, ассоциированный с онкопатологией</i> ПМ является в большой степени диагнозом исключения (при исключении других форм миозита)
J. Solomon и соавт., 2011 г. [20] (<i>предварительные критерии</i>)	Большие критерии: 1. Интерстициальное поражение легких (не связанное с влиянием окружающей среды, профессиональной деятельностью, приемом лекарств) 2. ПМ/ДМ согласно критериям Bohan и Peter 1975 Малые критерии: 1. Артриты 2. Феномен Рейно 3. «Рука механика»	Диагноз АСС устанавливается на основании наличия антисинтетазных антител в сочетании с 2 большими или 1 большим и 2 малыми критериями

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

(87%) и хроническим течением (92%). Overlap-миозиты характеризуются, как и ДМ, хорошим ответом на ГК (89–100%), при этом позитивность по антисинтетазным, SRP-антителам и нуклеопоринам ассоциируется с хроническим течением болезни, а позитивность по U1-RNP, PM-SCL и Ku-антителам – с однофазным ее течением.

Классификационное (выделение субтипов) и терапевтическое значение критериев, основанных на клинико-серологической характеристике, поддержано венгерскими исследователями A. Vancsa и соавт. [23]. Авторами изучена связь клинических и терапевтических характеристик ИВМ с позитивностью по миозит-специфическим и миозит-ассоциированным антителам (анти-Jo1, анти-PL7, анти-PL12, анти-Mi2, анти-SRP, ANA, антицентромерным антителам к топоизомеразе I, анти-PM-Scl, анти-Ku, анти-SS-A, анти-SS-B, анти-U1-RNP). Из обследованных пациентов с ревматическими заболеваниями (n=169) 39 (23,1%) имели overlap-синдромы с миозитом: ССД (n=13), РА (n=12), СКВ (n=5), синдром Шёгрена (n=9). При этом еще у 11 больных с клинической картиной ПМ выявлены миозит-ассоциированные антитела, тогда как, согласно критериям Y. Tziouanov и соавт., это классифицируется как overlap-синдром с миозитом, и доля таких пациентов составила бы 29,6%. Миозит является наиболее распространенной формой при перекрестных синдромах (87,2%), а ССД – наиболее часто встречающимся заболеванием, связанным с миозитом (33,3%). Позитивность по ANA наблюдалась у 25,4% больных ПМ и у 61,5% больных с overlap-миозитом. В целом позитивность по аутоантителам наблюдалась у 39,6% больных с миозитом, в том числе у 18,3% – по

анти-Jo1 и коррелировала с рецидивирующим (многофазным) течением болезни.

В то же время критерии Y. Tziouanov и соавт. «размывают» традиционное понятие overlap-синдрома и фактически переводят антисинтетазный синдром (АСС) в разряд overlap-миозита, что, по мнению M.C. Dalakas [10], диктует необходимость гистологической верификации диагноза. Так, критерии, предложенные M.C. Dalakas в 1991 г. и обновленные им в 2003 г. [2, 10], основываются на специфических иммунопатологических особенностях гистологической картины, позволяющих дифференцировать ДМ и ПМ, а также миозит с включениями от других миопатических синдромов. Согласно этой классификации, комплекс HLA I/CD8 должен быть использован в качестве специфического маркера для дифференциации ПМ от других мышечных заболеваний, в частности миодистрофий. По мнению M.C. Dalakas, воспалительный инфильтрат при достоверном ПМ должен иметь инвазию CD8+Т-лимфоцитами некротизированных мышечных волокон, экспрессирующих HLA I класса гистосовместимости при отсутствии вакуолей, характерных для миозита с включениями. Достоверный диагноз ДМ по M.C. Dalakas ставят на основании микроангиопатии кожи и мышечной ткани с активацией и отложением комплемента, вызывающего лизис эндомизимальных капилляров и ишемию мышечной ткани. В мышечных биоптатах определяют перифасцикулярная атрофия и воспалительные клеточные инфильтраты. В случае отсутствия кожных изменений в сочетании с характерной для ДМ морфологической картиной диагностируется «вероятный» ДМ. При наличии же типичных для ДМ высыпаний, но без мышечной слабости

Таблица 2. Классификационные критерии *European Neuromuscular Centre (ENMC) 2004 г.* [11]

1. Клинические признаки	<p><i>Критерии включения</i></p> <p>(а) Начало после 18 лет, в постпубертатном периоде, однако у детей может развиваться ДМ или неспецифический миозит</p> <p>(б) Подострый или постепенный дебют (но миозит с включениями никогда не начинается подостро)</p> <p>(с) Характер слабости: симметричная проксимальная > дистальная. Сгибатели шеи > разгибатели шеи</p> <p>(д) Типичная для ДМ сыпь: гелиотропная периорбитальная эритема; папулы или эритема Готтрона, над проксимальными межфаланговыми и пястно-фаланговыми суставами, эритема на груди и шее (V-знак), в области верхней части спины («шаль»)</p> <p><i>Критерии исключения</i></p> <p>(а) Нехарактерные для ИВМ клинические признаки [13]: преобладание асимметричной дистальной мышечной слабости</p> <p>(б) Слабость параорбитальных мышц, изолированная дизартрия, слабость мышц разгибателей шеи > сгибателей</p> <p>(с) Токсические миопатия (например, недавнее воздействие миотоксичных наркотиков), декомпенсированная эндокринопатия (гипер- или гипотиреоз, гиперпаратиреоз), амилоидоз, семейный анамнез по мышечной дистрофии или проксимальным моторным невропатиям</p>
2. Повышение уровня КФК в сыворотке крови	(а) Электромиография
3. Инструментальные признаки	<p><i>Критерии включения</i></p> <p>(I) Спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляции, положительных острых волн или сложных повторяющихся разрядов</p> <p>(II) укорочение ПДЕ и снижение их амплитуды</p> <p><i>Критерии исключения</i></p> <p>(I) Миотонические разряды позволяют предположить миотонию/миотоническую дистрофию или каналопатию</p> <p>(II) Высокоамплитудные ПДЕ увеличенной длительности</p> <p>(III) Отсутствие ЭМГ-изменений</p> <p>(б) МРТ: диффузный или пятнистый повышенный сигнал (отек) мышечной ткани в режиме STIR</p>
4. Морфологические признаки включения и исключения	<p>(с) Миозит-специфические антитела в сыворотке</p> <p>(а) Воспалительный инфильтрат (Т-клетки) в эндомизии, окружающий и инвазирующий некротизированные мышечные волокна</p> <p>(б) CD8+Т-клетки в эндомизии, окружающие (без достоверной инвазии) некротизированные мышечные волокна или повсеместная экспрессия антигенов HLA I класса</p> <p>(с) Перифасциальная атрофия</p> <p>(д) Отложение мембраноатакующего комплекса в капиллярах, или уменьшение плотности капилляров, или тубуло-ретикулярные включения в эндотелиальных клетках, или экспрессия HLA I класса на перифасциальных волокнах</p> <p>(е) Периваскулярный, перимизимальный воспалительный клеточный инфильтрат</p> <p>(ф) Небольшое количество CD8+Т-клеточных инфильтратов в эндомизии, которые четко не окружают и не инвазируют мышечные волокна</p> <p>(г) Множество некротизированных мышечных волокон – главная морфологическая черта. Скудные скопления воспалительных клеток периваскулярно, перимизимально или их полное отсутствие. Отложение мембраноатакующего комплекса на эндотелиальной мембране капилляров, но малое количество или отсутствие тубуло-ретикулярных структур</p> <p>(h) Вакуоли с очерченными краями, «рваные» красные волокна, цитохромоксидазонегативные волокна позволяют предположить миозит с включениями</p> <p>(i) Отложение мембраноатакующего комплекса на саркомере некротизированных волокон и другие указания на мышечные дистрофии с иммунопатологией</p>

Примечание. ПДЕ – потенциалы двигательных единиц.

рассматривается диагноз амиопатического ДМ (АДМ). При миозите с включениями, как и при ПМ, определяется комплекс HLA I/CD8 в сочетании с амилоидными отложениями в вакуолях.

Таким образом, согласно клинико-серологическим критериям Y. Trouvanov и соавт. и строгим гистологическим критериям M.C. Dalakas, ПМ является наиболее редкой формой ИВМ. Эти данные послужили поводом для анализа разными авторами частоты различных подтипов ИВМ. Так, M.F. van der Meulen и соавт. [18] в ретроспективном исследовании 165 больных с миозитом показали, что ПМ, характеризующийся наличием мононуклеаров, окружающих и преимущественно инвазирующих некротизированные мышечные волокна, определялся только у 6% больных, а ДМ, характеризующийся типичными кожными проявлениями

в сочетании с перифасциальной мышечной атрофией, диагностировался у 36%. У 39% пациентов оставался диагноз «неопределенного» миозита с перимизимальным или периваскулярным лимфоцитарным инфильтратом, у 19% больных был «возможный» миозит, или невоспалительная некротизирующая миопатия. В связи с этим I.M. Bronner и соавт. [24] делают вывод о гипердиагностике ПМ в более ранних исследованиях. По данным A.A. Amato и R.C. Griggs [25], многим больным с первоначальным диагнозом ПМ в дальнейшем был установлен другой диагноз: ДМ, СЗСТ, миозит с включениями или прогрессирующая мышечная дистрофия.

Однако критерии M.C. Dalakas остаются несовершенными с практической точки зрения в связи со сложностью рутинного использования иммуногистохимического ана-

О Б З О Р Ы

Таблица 3. Классификационные критерии *European Neuromuscular Centre (ENMC) 2004 г.* Интерпретация данных [11]

<i>Полимиозит</i>	
Достоверный ПМ	1. Все клинические критерии, за исключением сыпи 2. Повышение уровня КФК 3. Мышечная биопсия включает «а» и не исключает «с, d, h, i»
Вероятный ПМ	1. Все клинические критерии, за исключением сыпи 2. Повышение уровня КФК 3. Другие лабораторные критерии (1 из 3) 4. Мышечная биопсия включает «b» и не исключает «с, d, g, h, i»
<i>Дерматомиозит</i>	
Достоверный ДМ	1. Все клинические критерии 2. Мышечная биопсия «с»
Вероятный ДМ	1. Все клинические критерии 2. Мышечная биопсия «d» или «e», или повышение уровня КФК, или 1 из 3 других лабораторных критериев
АДМ	1. Типичные для ДМ кожные изменения (гелиотропная сыпь, «декольте», «шаль», симптом/папулы Готтрона) 2. Биопсия кожи: редукция капиллярной сети, отложение мембраноатакующего комплекса на капиллярах и вдоль дермально-эпидермального соединения, вариабельная кератиноцитовая картина мембраноатакующего комплекса 3. Отсутствие мышечной слабости 4. Нормальный уровень КФК 5. Отсутствие изменений при ЭМГ 6. Биопсия мышцы не соответствует вероятному или достоверному ДМ
Возможный ДМ без поражения кожи	1. Все клинические критерии, за исключением кожной патологии 2. Повышение уровня КФК 3. Другие лабораторные критерии (1 из 3) 4. Мышечная биопсия включает «с» или «d» и исключает все остальные
Неспецифический миозит	1. Все клинические критерии за исключением сыпи 2. Повышение уровня КФК 3. Другие лабораторные критерии (1 из 3). 4. Критерии мышечной биопсии, включают «e» или «f» и исключают все остальные
Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия	1. Все клинические критерии, за исключением сыпи 2. Повышение уровня КФК 3. Другие лабораторные критерии (1 из 3) 4. Мышечная биопсия включает «g» и исключает все остальные

лиза и трудностью классификации пациентов в случае недостаточной информативности морфологического материала [25–28].

FW. Miiller и соавт. [29] утверждают, что строгие диагностические критерии ИВМ, базирующиеся, в основном, на гистологических данных, оставляют большинство больных с неустановленным диагнозом, что потенциально исключает эффективную терапию. A.N. Ваег [30] выражает сомнение в преимуществе классификации, базирующейся исключительно на специфических морфологических критериях, поскольку у некоторых больных с клинически очевидным ПМ отсутствуют мононуклеары в биоптате, несмотря на наличие некротизированных мышечных волокон. Примечательно, что таким больным, по мнению автора, несмотря на отсутствие/недостаток мононуклеаров в инфильтрате, при наличии клинической картины миозита требуется своевременное назначение ГК. Так, J. De Vleesker и соавт. [31] описывают больного с хронической некротизирующей миопатией, отвечающего на ГК. При этом наряду с минимальным воспалением в биоптате мышечной ткани присутствовали отложение мембраноатакующего комплекса на стенках сосудов и экспрессия HLA I класса на всех мышечных волокнах. Авторы считают, что отсутствие воспалительных морфологических изме-

нений не должно исключать диагностику аутоиммунной воспалительной миопатии.

В критериях ENMC 2004 г. [11] (табл. 2, 3) впервые выделены аутоиммунная некротизирующая миопатия и неспецифический миозит как отдельные субтипы. Аутоиммунная некротизирующая миопатия характеризуется множеством некротизированных мышечных волокон, скудными периваскулярными и перимизиальными скоплениями воспалительных клеток (или их полным отсутствием), отложением мембраноатакующего комплекса на эндотелиальной мембране капилляров при малом количестве или отсутствии тубулоретикулярных структур. Для неспецифического миозита характерны присутствие периваскулярного, перимизиального воспалительного клеточного инфильтрата и небольшое количество CD8+ Т-клеточных инфильтратов в эндомизии, которые четко не окружают и не инвазируют мышечные волокна. При этом сохраняются все традиционные клинико-лабораторные признаки.

Несомненный клинический интерес представляет серологическая классификация ИВМ (табл. 4), которая базируется на оценке аутоантител, играющих важную роль в патогенезе. Серологическая характеристика ИВМ определяет фенотипические субтипы пациентов, которые разли-

Таблица 4. Клинический профиль миозит-специфических антител [45]

Антитела, распространенность при ПМ/ДМ	Антигены	HLA	Клинические ассоциации
<i>Антисинтетазные антитела (20–25%)</i>			
Анти-Jo1, 20%	Histidyl tRNA synthetase	C*04 DRB1*0701 DQA1*0201	Острый тяжелый чаще ПМ, чем ДМ или overlap-синдром (57% против 28%), в клинической картине могут преобладать ИЗЛ, лихорадка (35–70%), симметричный неэрозивный артрит (57–100%), феномен Рейно (60%), «рука механика» (20–70%), дебют чаще весной, неполный ответ на ГК, частые обострения на фоне снижения дозы ГК. прогноз неблагоприятный, 5-летняя выживаемость 70%
Анти-PL7, 5–10%*	Threonyl tRNA synthetase	C*0304 DRB1*1501 DQA1*0501	
Анти-PL12, 1–5%*	Alanyl tRNA synthetase	DR3 – 91% DQ2 – 80%	
Анти-OJ, 1–5%*	Isoleucyl tRNA synthetase	DRw 52	
Анти-EJ, <5%*	Glycyl tRNA synthetase		
Анти-KS, 1–5%*	Asparaginyt tRNA synthetase		
Анти-YRS, <1%	Tyrosyl tRNA synthetase		
Анти-Zo, 1%**	Phenylalanyl tRNA synthetase		
<i>Другие миозит-специфические антитела</i>			
Анти-SRP, <1–5%	SRP – intracytoplasmic protein translocation	B*5001 DQA1*0104	ПМ, острое начало тяжелого некротического миозита, поражение сердца, плохой ответ на ГК, высокая смертность <i>Наиболее часто у женщин негроидной расы</i>
Анти-Mi2, 20–30%	Helicase protein, 220 кДа	DR 7 DQB1*0701	ДМ, яркие кожные изменения («декольте», «шаль», эритема Готтрона), низкий риск ИЗЛ, хороший ответ на ГК

Примечание. * – АСС: ИЗЛ > миозит; ** – АСС; рецидивирующее ИЗЛ.

чаются как по дебюту и течению болезни, так по ответу на терапию ГК [32, 33]. Наиболее изученными генетическими маркерами ИВМ являются HLA аллели. Особое место среди серологических подтипов ИВМ занимает АСС, для которого характерно интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), вплоть до тяжелого быстро прогрессирующего фиброзирующего альвеолита, определяющего прогноз болезни и терапевтическую тактику. В 2011 г. J. Solomon и соавт. [20] предложены предварительные критерии АСС (см. табл. 1).

Спорадический миозит с включениями (inclusion body myositis – ИВМ) традиционно классифицируется как ИВМ, он имеет ряд особенностей, отличающих его от других воспалительных миопатий. Важнейшими из них являются селективность вовлечения определенных групп мышц, медленно прогрессирующая слабость преимущественно дистальных отделов конечностей и плохой ответ на ГК и другие иммуносупрессанты, которые, как правило, эффективны при ПМ/ДМ [34–40]. Особенностью миозита с включениями является асимметрия амиотрофии, более заметная на недоминирующей стороне глубоких (дистальных) сгибателей пальцев руки (до 82%). Критерии миозита с включениями предложены R.C. Griggs в 1995 г. [13], M.C. Dalakas в 1991 г. [10], F.L. Mastaglia и соавт. в 2002 г. [16] и модифицированы D. Hilton-Jones и соавт. в 2010 г. [21] (табл. 5).

Проблема кожных изменений при ДМ актуальна не только в ревматологической, но и в дерматологической практике, особенно в случае отсутствия у пациентов характерной мышечной слабости. В 1991 г. дерматологи R.L. Euweg и R.D. Sontheimer [41] обратили внимание на существование

амиопатического варианта ДМ (АДМ), хотя этот термин был предложен еще в 1971 г. ревматологом С. Pearson [42]. В 2002 г. R.D. Sontheimer [17] предложил кожные критерии АДМ (табл. 6). ДМ разделен автором на классический ДМ и клинический амиопатический ДМ (КАДМ), которые объединяют специфические кожные и капилляроскопические изменения, однако КАДМ свойственно отсутствие клинически значимого снижения мышечной силы и повышения уровня КФК [43]. Таким образом, КАДМ выделяется в отдельный субфенотип. Термин КАДМ применим к пациентам либо с АДМ (amyopathic DM – АДМ), либо с гипоамиопатическим вариантом ДМ [44].

Диагноз АДМ допускается в случае присутствия характерных кожных проявлений классического ДМ в течение не менее чем 6 мес, без клинических признаков мышечной слабости и повышения уровня КФК, при условии исключения терапии ГК и иммуносупрессантами по крайней мере в течение 2 мес до появления сыпи или 6 мес после, а также предшествующего применения каких-либо препаратов, способствующих появлению ДМ-подобных изменений кожи.

Таким образом, очевидна необходимость правильной и своевременной диагностики как ИВМ в целом, так и его субтипов в частности, которая осложняется неоднородностью последних. Предлагаемые подходы к диагностике и классификации ИВМ имеют свои преимущества и недостатки (табл. 7), что связано с клинико-морфологической и серологической неоднородностью подгрупп, что требует проведения дальнейшего поиска корреляции вышеуказанных характеристик с фенотипическими.

О Б З О Р Ы

Таблица 5. Критерии миозита с включениями [13]

А. Клинические	1. Длительность >6 мес 2. Возраст начала – старше 30 лет 3. Слабость: сгибателей пальцев сгибателей запястья и пальцев ≥ разгибателей квадрицепсов ≤ 4 балла (по 5-балльной шкале)
В. Лабораторные	1. Незначительное повышение уровня КФК 2. Морфология: инвазия мононуклеарными воспалительными клетками некротизированных мышечных волокон вакуолизированные мышечные волокна, или внутриклеточные отложения депозитов амилоида, или тубулофиламенты (15–18 нм) при электронной микроскопии 3. ЭМГ: характерная для воспалительной миопатии, однако может наблюдаться увеличение длительности ПДЕ, что не исключает диагноза миозита с включениями
С. Семейный анамнез	Редко наблюдается в семьях, что отличает его от наследственной невоспалительной миопатии с включениями (hereditary inclusion body myopathy without inflammation – наследственный миозит с включениями без воспаления). Для постановки диагноза семейного миозита с включениями требуется включение специального и воспалительного компонентов по биопсии мышц в дополнение к вакуолизированным мышечным волокнам, внутриклеточному (в пределах мышечных волокон) амилоиду и тубулофиламентов (15–18 нм)
Ассоциированные заболевания Миозит с включениями может сочетаться с различными, особенно иммуноопосредованными, заболеваниями. Диагноз не исключается при соответствии диагностическим критериям (ниже)	
Достоверный миозит с включениями	Диагностические критерии миозита с включениями Характерная морфологическая картина, включая инфильтрацию некротизированных мышечных волокон мононуклеарами, вакуолизированные мышечные волокна и внутриклеточные (в пределах мышечных волокон) отложения амилоида или тубулофиламентов (15–18 нм) <i>Ни одной из клинических и лабораторных черт не требуется, если больной отвечает гистологическим критериям</i>
Возможный миозит с включениями	На биопсии – только воспаление и инвазия некротизированных мышечных волокон мононуклеарами, отсутствие вакуолей, амилоида или тубулофеткулярных структур при электронной микроскопии <i>Диагноз может быть поставлен в случае соответствия (всем клиническим (А – 1, 2, 3) 2 лабораторным критериям (В – 1, 3)</i>

Таблица 6. Критерии АДМ [17]

«Большие» кожные критерии	«Гелиотропная сыпь» Папулы Готтрона Признак Готтрона, характерный для ДМ
«Малые» кожные критерии	Эритема (с гиперкератозом, пигментацией и/или телеангиэктазиями или без них), расположенная на: – голове и/или по передней линии роста волос – скуловой области, на лице, и/или лбу, и/или подбородке – V-области шеи и/или верхней части спины (открытой зоне «воротника») – затылочной области и/или задней поверхности плеч (симптом «шали») – разгибательных поверхностях плеч и/или предплечий – боковой поверхности бедер и/или бедрах – медиальной поверхности лодыжек Линейные высыпания в области разгибателей сухожилий верхних конечностей Околоногтевые телеангиэктазии
Вовлечение каждой из перечисленных областей квалифицируется как один «малый» критерий	Околоногтевые телеангиэктазии, и/или кровоизлияния/инфаркты, и/или дистрофические области кутикулы Пойкилодерма (гиперпигментация, гипопигментация, телеангиэктазии, поверхностная атрофия) «Рука механика» Кальциноз Кожные язвы Зуд и/или ощущение жжения

О Б З О Р Ы

Таблица 7. Анализ основных критериев [46, 47]

Авторы	Преимущества	Недостатки	Чувствительность	Специфичность
А. Bohan и J.B. Peter, 1975 г. [8, 9]	Полезны для скрининга. Используются в клинических испытаниях	Нет описания отличий ПМ от миозита с включениями и миодистрофии	94,3%	29,4%
М.С. Dalakas и R. Hohfeld, 2003 г. [2]	Очень высокая специфичность. Учитываются пациенты с АДМ. Точное определение гистологических особенностей	Низкая чувствительность некоторых параметров. Не учитываются миозит-специфические аутоантитела	77,1%	99,9%
ENMC, 2004 г. [11]	Учитываются миозит-специфические аутоантитела. Четкое определение гистологических особенностей	Overlap-миозит и паранеопластический ДМ не рассматриваются. Подходят для использования в клинической практике	71,4%	82,4%

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Антелава ОА, Насонов ЕЛ. Идиопатические воспалительные миопатии. В кн.: Ревматология. Национальное Руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 502–16. [Antelava OA, Nasonov EL. Idiopathic inflammatory myopathies. In: *Revmatologiya. Natsional'noe Rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 502–16.]
- Dalakas MC, Hohfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362(9388):971–82. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14368-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14368-1).
- Dalakas M. Mechanisms of disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(4):219–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncprheum0140>.
- Насонов ЕЛ, Штутман ВЗ, Саложин КВ и др. Клинико-иммунологическая гетерогенность идиопатических воспалительных миопатий. Клиническая медицина. 1995;73(2):3–8. [Nasonov EL, Shtutman VZ, Salozhin KV, et al. Kliniko-immunologicheskoy heterogeneity of idiopathic inflammatory myopathies. *Klinicheskaya meditsina*. 1995;73(2):3–8. (In Russ.)]
- Насонов ЕЛ, редактор. Клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 288 с. [Nasonov EL, editor. *Klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 288 p.]
- Medsger T.A., Bjerrum KB, Braga S, et al. The epidemiology of polymyositis. *Am J Med*. 1970;48:715–23. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(70\)80006-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(70)80006-7).
- De Vere R, Bradley WG. Polymyositis: its presentation, morbidity and mortality. *Brain*. 1975;98(4):637–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/98.4.637>.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(7):344–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197502132920706>.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(8):403–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197502202920807>.
- Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *Engl J Med*. 1991;325(21):1487–98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199111213252107>.
- Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2004 May;14(5):337–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2004.02.006>.
- Baer AN. Advances in the therapy of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(3):236–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.bor.0000218942.12236.74>.
- Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol*. 1995;38(5):705–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410380504>.
- Tanimoto K, Nakano K, Kano S, et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1995;22(4):668–74.
- Targoff IN, Miller FW, Medsger TA, et al. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1997;9(6):527–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00002281-199711000-00008>.
- Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28(4):823–32. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-857X\(02\)00021-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-857X(02)00021-2).
- Sontheimer RD. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(4):626–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mjd.2002.120621>.
- Van der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE, et al. Potymyositis: an over diagnosed entity. *Neurology*. 2003;61(3):316–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.61.3.316>.
- Troyanov Y, Targoff IN, Thembtey JL, et al. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(4):231–49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000173991.74008.b0>.
- Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol*. 2011;37(1):100–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000100015>.
- Hilton-Jones D, Miller A, Parton M, et al. Inclusion body myositis: MRC Centre for Neuromuscular Diseases, IBM workshop, London, 13 June 2008. *Neuromuscul Disord*. 2010;20(2):142–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2009.11.003>.
- Антелава ОА, Раденска-Лоповок СГ, Гусева НГ, Насонов ЕЛ. Современные подходы к классификационным критериям идиопатических воспалительных миопатий. Научно-практическая ревматология. 2007;(5):41–6. [Antelava OA, Radenska-Lopovok SG, Guseva NG, Nasonov EL. Modern approach to classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;(5):41–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2007-20>.
- Vancsa A, Gergely L, Ponyi A, et al. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in overlap myositis in comparison to primary dermatomyositis: Relevance

- for clinical classification: retrospective study of 169 patients. *Joint Bone Spine*. 2010 Mar;77(2):125–30. DOI: 10.1016/j.jbspin.2009.08.008. Epub 2010 Feb 25.
24. Bronner IM, Hoogendijk JE, Wintzen AR, et al. Necrotising myopathy, an unusual presentation of a steroid-responsive myopathy. *J Neurol*. 2003;250(4):480–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-003-1027-y>.
25. Amato AA, Griggs RC. Unicorns, dragons, polymyositis, and other mythological beasts. *Neurology*. 2003;61(3):288–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.61.3.288>.
26. Miller FW, Rider LG, Plotz PH, et al. Diagnostic criteria for polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362(9397):1762–3. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14862-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14862-3).
27. Nirmalanathan N, Holton JL, Hanna MG. Is it really myositis? A consideration of the differential diagnosis. *Curr Opin Rheum*. 2004;16(6):684–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.bor.0000143441.27065.bc>.
28. Hengstman GJ, van Engelen BG. Polymyositis, invasion of non-necrotic muscle fibres, and the art of repetition. *BMJ*. 2004;329(7480):1464–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.329.7480.1464>.
29. Miiller FW, Rider LG, Plotz PH, et al. Polymyositis: an over diagnosed entity. *Neurology*. 2004;63(2):402. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.63.2.402>.
30. Baer AN. Differential diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2006 Jun;8(3):178–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-996-0023-5>.
31. De Bleecker J, Vervaeke V, van den Bergh P. Necrotizing myopathy with microvascular deposition of the complement membrane attack complex. *Clin Neuropathol*. 2004;23(2):76–9.
32. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):363–73. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.06.004. Epub 2012 Jun 26.
33. Ghirardello A, Bassi N, Palma L, et al. Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(6):335. DOI: 10.1007/s11926-013-0335-1.
34. Phillips BA, Cala LA, Thickbroom GW, et al. Patterns of muscle involvement in inclusion body myositis: clinical and magnetic resonance imaging study. *Muscle Nerve*. 2001;24(11):1526–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.1178>.
35. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, et al. Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain*. 1989;112 (Pt 3):727–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/112.3.727>.
36. Badrising UA, Maat-Schieman ML, van Houwelingen JC, et al. Inclusion body myositis. Clinical features and clinical course of the disease in 64 patients. *J Neurol*. 2005;252(12):1448–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-005-0884-y>.
37. Lindberg C, Persson LI, Björkander J, Oldfors A. Inclusion body myositis: clinical, morphological, physiological and laboratory findings in 18 cases. *Acta Neurol Scand*. 1994;89(2):123–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.1994.tb01647.x>.
38. Sayers ME, Chou SM, Calabrese LH. Inclusion body myositis: analysis of 32 cases. *J Rheumatol*. 1992;19(9):1385–9.
39. Amato AA, Gronseth GS, Jackson CE, et al. Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol*. 1996;40(4):581–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410400407>.
40. Barohn RJ, Amato AA. Inclusion body myositis. *Curr Treat Options Neurol*. 2000;2(1):7–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11940-000-0019-9>.
41. Euwer RL, Sontheimer RD. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) Presentation of six new cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 24(6 Pt 1):959–66. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622\(91\)70153-S](http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622(91)70153-S).
42. Arthritis and Allied Conditions: a textbook of rheumatology. 9th ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1979.
43. Sontheimer RD. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(4):626–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mjd.2002.120621>.
44. Sontheimer RD. Dermatomyositis. An overview of recent progress with emphasis on dermatological aspects. *Dermatol Clin*. 2002;20(3):387–408. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0733-8635\(02\)00021-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0733-8635(02)00021-9).
45. Lazarou IN, Guerne PA. Classification, diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol*. 2013;40(5):550–64. DOI: 10.3899/jrheum.120682. Epub 2013 Mar 15.
46. Danielsson O, Lindvall B, Gati I, Ernerudh J. Classification and diagnostic investigation in inflammatory myopathies: a study of 99 patients. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1173–82. DOI: 10.3899/jrheum.120804. Epub 2013 May 1.
47. Linklater H, Pipitone N, Rose MR, et al. Classifying idiopathic inflammatory myopathies: comparing the performance of six existing criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(5):767–9.

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

Современные представления о формировании механизмов болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом. Рациональная фармакотерапия

Иголкина Е.В.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
101000, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье изложены современные представления о механизмах развития боли при остеоартрозе (ОА). Проблема анальгезии при ОА остается нерешенной, что дает основание для более пристального изучения механизмов развития боли при ОА. Имеется ли повреждение периферических соматосенсорных нервов при ОА, — этот вопрос является предметом пристального изучения и дискуссий. Приведены результаты исследований, посвященных изучению неврогенного компонента боли у пациентов с ОА. Получено достаточно доказательств наличия сенсорных аномалий, сопровождающих боль при ОА. В клинической практике для идентификации центральной сенситизации у пациентов с ОА может оказаться полезным использование опросников для выявления невропатической боли. Представлена характеристика препаратов для симптоматической терапии боли.

Ключевые слова: боль, остеоартроз; ноцицепция; невропатическая боль; лечение боли.

Контакты: Елена Валентиновна Иголкина; mmirevmdok@yandex.ru

Для ссылки: Иголкина Е.В. Современные представления о формировании механизмов болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом. Рациональная фармакотерапия. Современная ревматология. 2014;(3):66–72.

Current views of the development of pain syndrome mechanisms in patients with osteoarthritis. Rational pharmacotherapy Igolkina E.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 101000

The paper outlines the current views on mechanisms for pain development in osteoarthritis (OA). The problem of analgesia in OA remains to be solved, which gives rise to a more careful study of the mechanisms in OA. Whether peripheral somatosensory nerve damage occurs in OA is the subject of careful investigation and dispute. The paper gives the results of studies of the neurogenic component of pain in OA patients. There is sufficient evidence for the presence of sensory anomalies accompanying pain in OA. The clinical use of questionnaires to detect neuropathic pain may assist in identifying central sensitization in patients with OA. Medicaments for the symptomatic therapy of pain are characterized.

Key words: pain; osteoarthritis; nociception; neuropathic pain; pain treatment.

Contact: Elena Valentinovna Igolkina; mmirevmdok@yandex.ru

For reference: Igolkina E.V. Current views of the development of pain syndrome mechanisms in patients with osteoarthritis. Rational pharmacotherapy. Modern Rheumatology Journal. 2014;(3):66–72.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-66-72>

Остеоартроз (ОА) — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава. При ОА происходит нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами, что приводит к потере хряща, ремоделированию субхондральной кости, внутрисуставных связок, суставной капсулы, околосуставных мышц. ОА является одной из основных причин временной и стойкой нетрудоспособности. Так, гонартроз занимает 4-е место среди основных причин потери трудоспособности у женщин и 8-е место у мужчин

Среди клинических проявлений ОА — боль, ограничение функции суставов, небольшая утренняя скованность, развитие подвывихов, формирование узелков в области суставов кистей [1, 2].

Нередко больной не может определить давность заболевания. Это связано с тем, что суставной хрящ является нева-

скуляризованной тканью и не имеет нервных окончаний, клинические симптомы ОА проявляются лишь при вовлечении в процесс иннервируемых тканей, что во многом затрудняет раннюю его диагностику.

Так как патологический процесс при ОА затрагивает все структуры сустава, механизмы развития боли могут различаться. Боль при ОА может быть связана с поражением субхондральной кости с развитием внутрикостной гипертензии, микропереломов, венозной гиперемии и стаза. Часто причиной боли являются спазм близлежащих мышц, поражение сухожильно-связочного аппарата. [3]. Прогрессирующий фиброз капсулы сустава ведет к сдавлению нервных окончаний. При сформировавшихся остеофитах возможна травматизация чувствительных нервов. Однако основная роль в формировании болевого синдрома принадлежит хроническому воспалению в структурах сустава с развитием синовита, энтезита, остита, хондрита [4].

Лечение ОА должно быть комплексным и дифференцированным, при этом необходимо учитывать выраженность клинических проявлений, рентгенологическую стадию, функциональную активность болезни, сопутствующую патологию. Терапия ОА направлена на уменьшение болевого синдрома, улучшение функции суставов и качества жизни больных. Симптоматическая терапия боли при ОА включает прежде всего анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Однако не всегда рекомендуемые препараты эффективны. Кроме того, терапия НПВП может быть сопряжена с развитием побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почек, гепатобилиарной системы. Длительный прием некоторых НПВП может ухудшать течение заболевания в связи с их негативным влиянием на хрящевую ткань [5, 6]. Необходимо учитывать пожилой возраст больных ОА и, следовательно, большую частоту коморбидных заболеваний, что создает дополнительные трудности при ведении таких пациентов. Простые анальгетики эффективны преимущественно при слабой или умеренной боли, а увеличение их дозы значительно повышает риск развития нежелательных реакций [7].

Таким образом, проблема анальгезии при ОА остается нерешенной, что дает основание для более пристального изучения механизмов развития боли при ОА. Гетерогенность механизмов развития боли может объяснять различия ответа на лечение.

В зависимости от ведущего механизма формирования боли различают следующие болевые синдромы: ноцицептивные, связанные с активацией ноцицепторов при травме, воспалении, ишемии; невропатические, обусловленные повреждением структур периферической нервной системы или ЦНС, участвующей в проведении ноцицептивных сигналов; психогенные, развивающиеся независимо от соматической, висцеральной или нейрональной патологии и определяемые социальными и психологическими факторами, а также смешанные [8].

Сустав иннервируется множеством нервных волокон, около 80% из которых немиелинизированные. Чувствительные толстые миелинизированные Аβ-волокна с окончаниями типа Руффини, Гольджи, Паччини располагаются в сухожилиях, фиброзной капсуле, менисках и прилежающем периосте, но не в синовиальной ткани и хряще, и, как предполагают, реагируют на давление и движение. Сенсорные Аβ- и С-волокна имеют свободные нервные окончания в фиброзной капсуле, жировой ткани, сухожилиях, менисках и прилежащем периосте. Большинство сенсорных Аβ- и С-волокон действуют как ноцицепторы. В дополнение к сенсорным афферентным волокнам суставные нервы содержат многочисленные симпатические постганглионарные нервные волокна [9].

Восприятие повреждающих раздражений осуществляется ноцицепторами — неинкапсулированными нервными окончаниями Аβ- и С-афферентов. В основе сенситизации ноцицепторов лежит действие аллогенов, выделяющихся из поврежденных клеток, поступающих из плазмы крови (брадикинин, калидин), секретируемых из периферических окончаний С-афферентов (нейрокин 1, субстанция Р, кальцитонин-ген-связанный пептид). К тканевым аллогенам относятся простагландин, оксид азота, лейкотриены, фактор некроза опухоли, интерлейкин 1, серотонин, гистамин. В результате повышается чувствительность периферических

окончаний Аβ- и С-афферентов к действию повреждающих стимулов и усилению афферентного потока. Снижается порог активации ноцицепторов, увеличиваются частота и длительность разрядов, т. е. развивается первичная гипералгезия с характерным снижением болевого порога и болевой толерантности к повреждающим механическим и термическим стимулам. Возрастает чувствительность «молчащих» ноцицепторов к механическим раздражителям [8].

Сенситизация ноцицептивных нейронов дорсальных рогов спинного мозга сопровождается повышением их возбудимости, увеличением спонтанной активности и увеличением чувствительности нейронов к механическим стимулам. Сенситизированные нейроны генерируют разряды с увеличенной частотой и сохраняют повышенную активность более продолжительное время. В основе сенситизации ноцицептивных нейронов лежит феномен взвинчивания, или прогрессивное увеличение частоты потенциалов действия, генерируемых ноцицептивными нейронами в ответ на повторную стимуляцию С-афферентов. Клинически это может проявляться появлением зон вторичной гипералгезии вокруг повреждения или на удалении от места повреждения.

Повреждение тканей вызывает повышение возбудимости вышележащих центров, включая ядра таламуса, соматосенсорную кору больших полушарий.

Ослабление нисходящей ингибиции боли снижает порог возбудимости нейронов спинного мозга к суставным ноцицептивным импульсам, расширяет рецептивные поля нейронов и увеличивает текущие постоянные разряды. У пациентов с хронической скелетно-мышечной болью, в частности ОА, поражением темпоромандибулярного сустава, фибромиалгией, наблюдается нарушение диффузного ингибиторного контроля повреждения (DNIC), что может способствовать усилению болевого ответа и распространению боли на большие участки тела [10]. Таким образом, в хронизации болевого синдрома участвуют как ноцицептивные, так и нейрогенные механизмы. Происходит перекрытие двух типов боли [11].

Психологические и когнитивные факторы, например депрессия или катастрофизация боли, которые, как известно, усугубляют переживание боли при ОА, могут также поддерживать ее хронизацию [12].

По классификации Международной ассоциации по изучению боли (IASP), боль, вызванная поражением или дисфункцией нервной системы, является невропатической [13]. Выделяют невропатическую боль, связанную с повреждением периферических нервов, и центральную боль, обусловленную повреждением структур ЦНС.

Для верификации невропатического характера боли необходимо наличие нескольких признаков (критериев):

- 1) локализация боли в нейроанатомической области;
- 2) наличие в анамнезе поражения или заболевания периферической нервной системы или соматосенсорной ЦНС. (Наличие этих двух признаков позволяет считать диагноз невропатической боли возможным.);
- 3) выявление позитивной (механическая или термальная аллодиния*, гипералгезия**, гиперпатия, дизестезия, пароксизмальная боль) или негативной (онемение, гипестезия, потеря вибрационной чувствительности или чувствительности к уколу) сенсорной симптоматики и вегетативно-трофических расстройств в зоне боли;

* Аллодиния — возникновение боли на обычные (неболевыe) стимулы.

** Гипералгезия — снижение болевого порога.

4) объективное подтверждение поражения соматосенсорной нервной системы.

Диагноз подтверждается нейрофизиологическими (электромиография, количественное сенсорное тестирование — QST, соматосенсорные лазерные и/или контактные температурные вызванные потенциалы, количественное вегетативное тестирование, тепловое исследование функции потовых желез), морфологическими (биопсия нерва, кожи, интраоперационные изменения периферических нервов и спинного мозга) или нейровизуализационными исследованиями.

Диагноз невропатической боли достоверен при наличии всех четырех критериев, вероятен при наличии первых двух критериев + один из критериев 3 или 4. Наличие первых двух критериев позволяет считать диагноз невропатической боли возможным [14]. Таким образом, диагноз невропатической боли является клиническим, основанным на анамнезе, физикальном обследовании и вспомогательных тестах [15].

В клинических исследованиях невропатической боли для оценки природы и степени потери или повышения сенсорной функции может использоваться ряд тестов QST. В настоящее время эти тесты начинают применяться и у больных ОА. О невропатической составляющей боли при ОА свидетельствуют результаты исследований, в которых оценивали ответы на индуцированную боль с помощью QST. Тем не менее QST трудно выполнить в рутинной практике.

Для скрининга невропатической боли используют валидизированные для пациентов с хроническим болевым синдромом клинические опросники Pain Detect, модифицированный Pain Detect и DN4 (Douleur Neurophatique in 4 questions) [16]. Дескрипторы характеризуют боль как механическое или термическое воздействие: жжение, удар током, стреляющая, пощипывающая, ползание мурашек, жар, онемение, чувствительность к легкому прикосновению, чувствительность к давлению, чувствительность к теплу или холоду [17]. Оценка ≥ 19 баллов по опроснику Pain Detect указывает на высоко вероятную невропатическую боль, $\geq 12 < 19$ баллов — на смешанную невропатическую/ноцицептивную боль, < 12 баллов — скорее на отсутствие невропатической боли. При оценке баллов ≥ 4 по опроснику DN4 можно думать о наличии невропатического болевого синдрома.

Клинические проявления невропатических болевых синдромов могут включать локальные вегетативные нарушения, мышечную слабость, изменение дермографизма, цвета и температуры кожи.

Боль классифицируют как невропатическую, когда она ассоциируется с повреждением или заболеванием соматосенсорной системы. Имеется ли повреждение периферических соматосенсорных нервов при ОА, — этот вопрос остается предметом пристального изучения и дискуссий. В настоящее время существует достаточно исследований, в которых описываются сенсорные аномалии, сопровождающие боль при ОА [17].

Возможное наличие невропатической составляющей боли при ОА демонстрируют исследования на животных моделях ОА, индуцированного мононатриевым йодоацетатом. Получены данные о выявлении экспрессии «маркера нейронального повреждения» (фактора активации транскрипции 3, ATF 3) в ганглиях задних корешков, в периферических нервах, иннервирующих интраартикулярные структуры, а также о морфологических пролиферативных изменениях нейромимунных клеток в спинном мозге [18–20].

Сообщается об увеличении скорости проведения импульсов ($>0,02$ в секунду), повышении спонтанной активности в 50% С-механосенситивных волокон, снижении механических порогов и повышении скорости проведения импульсов в ответ на надпороговые механические стимулы в А-механосенситивных волокнах. Эти различные физиологические механизмы могут лежать в основе спонтанной боли при ОА (С-механосенситивные волокна) и боли, вызванной движениями (А-механосенситивные волокна). Спонтанная активность в С-волокнах может вызывать центральную сенситизацию и способствовать изменению ноцицепции. Снижение механического порога А-волокон является доказательством периферической основы механической гиперчувствительности при ОА [21].

Высказывается точка зрения, что подобные электрофизиологические особенности напоминают явления, наблюдаемые после индуцированной частичной травматизации нервов [22].

Предварительные данные подтверждают наличие соматосенсорных повреждений в суставах у человека. S. Sugi и соавт. [23] в образцах, полученных во время эндопротезирования коленных суставов у 40 пациентов с ОА, наблюдали инфильтрацию иммунными клетками, повышенный ангиогенез и увеличение экспрессии фактора роста нервов в области остеохондральных соединений. Вероятно, эти повреждения способствуют симпатической и сенсорной нейроваскулярной инфильтрации, хотя в норме суставной хрящ является не васкуляризованной и минимально иннервированной тканью. Так, симпатические и сенсорные нервы обнаружены внутри сосудистых каналов суставного хряща, периваскулярные и свободные нервные волокна — в области субхондральной кости и остеофитах.

В похожем исследовании образцы остеохондральных соединений, полученные при артропластике у 11 больных ОА коленных суставов, характеризовались выраженной васкуляризацией и экспрессией кальцитонин-ген-связанного пептида, фактора роста нервов по сравнению с нормой. Таким образом, структурные изменения (повышенная и аберрантная иннервация) и периферическая сенситизация (повышенная сенсорная активность нервов в субхондральной кости) способствуют хронизации болевого синдрома [24].

В норме синовия является одной из наиболее иннервированных интраартикулярных структур. Однако воспалительные изменения синовиальной оболочки при ОА ассоциируются с массивной деструкцией капиллярной и нейрональной сети. Потеря нервных терминалей оставляет большие области синовиальных сосудов аномально иннервированными, что негативно сказывается на функциональных свойствах синовиальной оболочки [25].

Предполагают, что невропатические механизмы боли при гонартрозе, обусловленные деафферентацией малых тонких миелинизированных или демиелинизированных волокон, вторичны по отношению к разрушению периферических ноцицепторов в пораженных тканях сустава. Подобная деафферентация может приводить к периферическим или центральным изменениям, трансформируя безвредный импульс от механорецепторов (Ab-фибрилл) в болевые ощущения. Этим может объясняться выраженная механическая гипералгезия (боль при ротации сустава), которая характерна для ОА [22].

Наиболее частой и значимой сенсорной чертой ОА является изменение болевого порога к давлению в области по-

раженного сустава. Масштабные исследования с использованием QST у пациентов с ОА показали выраженное снижение болевого порога к давлению в области коленного сустава у 34% респондентов [26].

Снижение болевого порога коррелировало с интенсивностью ежедневной боли и степенью функциональной дисфункции [27–28]. Боль, индуцированная давлением, может быть обусловлена сенситизацией ноцицепторов в области воспаления, однако некоторые наблюдения указывают на вовлеченность в этот процесс ЦНС.

Клинически центральная сенситизация (ЦС) может ассоциироваться с характеристиками невропатической боли, а также сенсорными нарушениями, которые могут быть выявлены с помощью QST. В частности ЦС манифестирует механической гипералгезией, увеличением временной суммации и аллодинией. Характеристики стимул-зависимых проявлений (чувствительность к легкому прикосновению и давлению) предполагают наличие у больных гипералгезии или аллодинии.

В исследовании L. Arendt-Nielsen и соавт. [27] приняли участие 48 пациентов с ОА коленных суставов по классификации Американской коллегии ревматологов. В зависимости от интенсивности болевого синдрома пациенты были разделены на две группы: с сильной (≥ 6) и умеренной (< 6) болью по визуальной аналоговой шкале, испытываемой за последние 24 ч. Группой контроля служили 24 сопоставимых по полу и возрасту здоровых добровольца. Пациенты с сильной болью обладали сниженным болевым порогом на давление в области сустава по сравнению с испытываемыми контрольной группы (локальная сенситизация). Степень локальной и распространенной сенситизации (оценка болевого порога в области руки и голени) коррелировала с уровнем клинической боли. На ЦС указывали также увеличение временной суммации боли и достоверное ослабление DNIC. Эти данные подтверждают, что периферическая сенситизация и ЦС являются потенциальным механизмом боли при ОА.

В клинической практике для идентификации ЦС у пациентов с ОА может помочь использование опросников для выявления невропатической боли. Так, J.R. Hochman и соавт. [29], показали, что у больных гонартрозом, сопровождавшимся болевым синдромом, имевших высокие показатели (≥ 12 баллов) по модифицированной версии опросника Pain Detect, признаки ЦС отмечались в 6 раз чаще, чем у пациентов с низкими показателями.

S.E. Gwyllim и соавт. [30] у 20 пациентов с коксартрозом, ожидавших артропластику, изучили связь между значением Pain Detect и признаками ЦС, выявляемыми с помощью QST и функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ). Авторы продемонстрировали, что у участников с высокими показателями по опроснику Pain Detect чаще отмечались признаки ЦС: снижение болевого порога в зоне отраженной боли и повышение церебральной активности по данному функциональной МРТ во время механического точечного стимулирования. Наличие нарушений ЦНС у больных ОА с болевым синдромом подкреплено следующими данными: после тотального эндопротезирования коленного сустава 44% больных испытывали персистирующую боль и 13% пациентов – боль с признаками невропатии. Наличие ЦС ассоциировалось с плохим результатом лечения, даже если суставные нервные волокна, которые индуцируют сенситизацию, были устранены [31].

Наиболее важными факторами риска персистирования боли после эндопротезирования коленного сустава являлись наличие боли в других областях и коморбидная большая депрессия [31]. Эти данные подчеркивают биопсихосоциальные аспекты хронической боли при ОА. Снижение социальной или физической активности и изменения настроения могут быть факторами риска хронизации боли.

Распространенность невропатической боли у больных ОА варьирует в широких пределах. Так, в исследованиях, в которых использовали опросник Pain Detect, невропатическая боль выявлена у 5–50% больных ОА [29, 32–34].

В когортном исследовании с использованием модифицированного опросника для выявления невропатической боли mPD-Q (modified Pain Detect Questionnaire) симптомы невропатии (счет ≥ 19) имелись у 28% из 171 пациента с ОА. При исключении из анализа больных с сопутствующей неврологической патологией (кроме инсульта) характерная симптоматика наблюдалась в 19% случаев (счет ≥ 19). «Невропатический» счет ассоциировался с тяжестью ОА по шкалам WOMAC, большим количеством болезненных суставов, симптомами депрессии, оцениваемой по CES-Depression шкале (Centre for Epidemiological Studies Depression Scale), катастрофизацией боли (Pain Catastrophizing Scale), болью в спине или тазобедренном суставе и наличием инсульта в анамнезе [35].

В исследовании G.R. Hochman и соавт. [36], включавшем 80 больных ОА коленных суставов, в 34% случаев пациенты описывали боль как невропатическую. Пациенты с признаками невропатической боли были достоверно моложе, преимущественно женщины, отличались, хотя и недостаточно, более высоким уровнем боли и тяжестью ОА по шкалам WOMAC и более продолжительным течением заболевания.

В эпидемиологическом исследовании, в котором оценивали распространенность невропатической боли у больных ОА, из 2167 пациентов у 52% отмечались признаки невропатической боли (≥ 4 баллов по опроснику DN4). В случае исключения из анализа больных с другими возможными причинами невропатической боли позитивный счет по DN4 зафиксирован в 33% случаев. К альтернативным причинам невропатической боли отнесены: сопутствующее неврологическое заболевание, ранее диагностированная невропатическая боль, ассоциированная с иными заболеваниями; изменения кожной чувствительности в области колена – иррадиация боли в ногу от поясницы или тазобедренного сустава, иррадиация боли от коленного сустава, не обусловленная гонартрозом. В обеих группах (позитивной и негативной по счету DN4) большинство утвердительных ответов было связано с вопросом о наличии «покалывания» и «онемения», в то же время гипестезия в области колена отмечалась практически только в группе с позитивным счетом по DN4. В подгруппах больных, не имевших альтернативных потенциальных факторов невропатической боли, выявлены аналогичные тенденции, практически не отличавшиеся от таковых в двух группах в целом.

«Невропатический» счет по DN4 ассоциировался со сниженной мобильностью коленных суставов, выраженными рентгенологическими изменениями, высокой интенсивностью боли, наличием альтернативных факторов невропатической боли (кроме предшествующего диагноза невропатической боли иного характера), конституциональными факторами, влияющими на болевое переживание (неадекватная социальная поддержка, тревога, нарушения сна) [22].

Неоднозначные данные о распространенности невропатической боли могут быть связаны как с особенностями дизайна исследований (клинические или популяционные), так и со значительной гетерогенностью пациентов с ОА. Возможно, существует разная степень риска неврологической симптоматики в зависимости от локализации поражения суставов, а также от особенностей развития заболевания.

Выявление признаков невропатической боли при ОА позволит выделить группы пациентов, у которых целесообразно использовать альтернативную стратегию лечения, направленную на невропатический компонент болевого синдрома. Важной особенностью невропатической боли является отсутствие эффекта от терапии НПВП, парацетамолом, опиоидами.

Согласно международным и российским рекомендациям, опубликованным различными медицинскими ассоциациями, препаратами выбора для лечения невропатической боли являются антиконвульсанты и антидепрессанты. Именно эти препараты обеспечивают патогенетическую терапию при невропатической боли, устраняя чрезмерную возбудимость структур периферической нервной системы и ЦНС. При ряде состояний (не всегда в качестве первой линии терапии) также используют местные анестетики и опиоидные анальгетики [37].

Применение антиконвульсанта прегабалина (лирика) при невропатической боли, помимо теоретического обоснования, базируется на ряде доказательных высокодостоверных клинических исследований и метаанализов. Этот препарат изучен в международных многоцентровых плацебоконтролируемых и сравнительных клинических исследованиях, в том числе с участием российских клиник. В исследования было включено более 10 000 больных [38]. В целом препарат получали 13 777 больных, длительность приема составила 182 000 пациенто-дней. Показаны эффективность и безопасность прегабалина, который достоверно по сравнению с плацебо уменьшал выраженность болевого синдрома, а также сопутствующих нарушений сна и тревоги [39]. Благодаря уникальному механизму действия и выраженному противоболевому эффекту, а также наличию обширной доказательной базы прегабалин получил широкое распространение в клинической практике и вошел в ряд международных и российских рекомендаций по лечению невропатической боли в качестве препарата первой линии [40–43].

Помимо лечения невропатической боли, препарат имеет обширную доказательную базу клинических исследований и зарегистрирован для лечения следующих состояний у

взрослых пациентов: парциальных судорожных приступов с или без вторичной генерализации (в качестве дополнительной терапии); генерализованного тревожного расстройства; фибромиалгии.

В Российской Федерации прегабалин включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и более чем в 40 стандартов оказания медицинской помощи.

Основные побочные явления при использовании препарата — головокружение, сонливость, которые, как правило, наблюдаются в первые дни лечения. При этом отмечалась тенденция к их уменьшению и купированию уже в начале терапии [44].

Появляются сообщения о возможности применения прегабалина у больных ОА. Проведено клиническое исследование больных ОА, треть из которых имели высокие показатели по опроснику Pain Detect. В группе пациентов, принимавших комбинацию НПВП и прегабалина, отмечалось более выраженное снижение уровня боли, чем при назначении монотерапии [45]. Комбинированная терапия может быть перспективным вариантом лечения больных ОА с симптомами невропатической боли. Другой подход (пока официально не зарегистрированный) заключается в периоперационном назначении прегабалина, который уменьшает невропатические проявления после тотального эндопротезирования [46].

Монотерапия препаратами с двойным механизмом действия может быть так же эффективна, как и комбинированная терапия НПВП и прегабалином. Эффективность такой монотерапии была подтверждена при лечении тяжелого ОА с выраженным болевым синдромом тапентадолом, агонистом μ -опиоидных рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина. На фоне лечения отмечалось уменьшение количества болевых приступов и продолжительности спонтанной боли. Кроме того, монотерапия двойного действия характеризуется лучшей переносимостью и большей эффективностью по сравнению с использованием других опиоидов [47].

Таким образом, представленные предварительные данные указывают на наличие невропатического компонента болевого синдрома у части больных ОА. Необходимы дальнейшие исследования для выявления факторов, влияющих на специфические сенсорные аномалии у данной категории больных. Выявление пациентов с признаками невропатической боли и совместная работа с неврологами позволят оптимизировать лечение этого серьезного заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Pelletier J-P, Martel-Pelletier J., Abramson SB. Osteoarthritis an inflammatory disease. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1237–47. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/15290131\(200106\)44:6%3C1237::AID-ART214%3E3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/15290131(200106)44:6%3C1237::AID-ART214%3E3.0.CO;2-F).
- Pincus T. Clinical evidence for osteoarthritis as an inflammatory disease. *Curr Rheum Rep*. 2006;3(6):524–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-001-0068-4>.
- Brandt KD. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. 2nd ed. Professional Communications, Inc., Caddo, OK. 2000. 304 p.
- Бадюкин ВВ. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза. *Consilium medicum*. 2009;11(9):91–5. [Badokin VV. Value of an inflammation in development and the course of osteoarthritis. *Consilium medicum*. 2009;11(9):91–5. (In Russ.)]
- Brandt KD. The mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol*. 1991;(18):120–1.
- Doherty M. Chondroprotection by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(8):619–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.48.8.619>.
- Garcia-Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001;12(5):570–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00001648-200109000-00018>.
- Кукушкин МЛ, Хитров НК. Общая патология боли. Москва: Медицина; 2004. 144 с. [Kukushkin ML, Khitrov NK. Obshchaya patologiya bol [General pathology

- of pain]. Moscow: Meditsina; 2004. 144 p.]
9. Schaible H-G, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain*. 1993;55(1):5–54. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90183-P](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(93)90183-P).
 10. Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical relief. *Pain*. 2000;88(1):69–78. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00310-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00310-9).
 11. Pain mechanism and management in the rheumatic diseases. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2008;34:267–507.
 12. Hawker G, Gignac M, Badley E, et al. A longitudinal study to explain the pain-depression link in older adults with osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;63(10):1382–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20298>. Epub 2010 Jul 26.
 13. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. Task Force on Taxonomy. Seattle: IASP Press; 1994. C. 209–14.
 14. Treed RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59>. Epub 2007 Nov 14.
 15. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain, a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(2):95–106. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncpneu0113>.
 16. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle T. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/030079906X132488>.
 17. Thakur M, Dickenson AH and Baron R. Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic? *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):374–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.47>. Epub 2014 Apr 1.
 18. Orita S, Ishikawa T, Miyagi M, et al. Pain-related sensory innervation in monoiodoacetate-induced osteoarthritis in rat knees that gradually develops neuronal injury in addition to inflammatory pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:134. DOI: [10.1186/1471-2474-12-134](http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-12-134).
 19. Ivanavicius SP, Ball AD, Heapy CG, et al. Structural pathology in a rodent model of osteoarthritis is associated with neuropathic pain: increased expression of ATF-3 and pharmacological characterization. *Pain*. 2007;128(3):272–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.12.022>.
 20. Thakur M, Rahman W, Hobbs C, et al. Characterisation of a peripheral neuropathic component of the rat monoiodoacetate model of osteoarthritis. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e33730. DOI: [10.1371/journal.pone.0033730](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0033730).
 21. Kelly S, Dunham JP, Murrey F, et al. Spontaneous firing in C-fibers and increased mechanical sensitivity in A-fibers of knee joint associated mechanoreceptive primary afferent neurons during MIA – induced osteoarthritis in the rat. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(4):305–13. DOI: [10.1016/j.joca.2012.01.002](http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2012.01.002). Epub 2012 Jan 10.
 22. Oteo-Alvaro A, Ruiz-Iban MA, Miguens X, et al. High Prevalence of Neuropathic Pain Features in Patients with Knee Osteoarthritis: A Cross-Sectional Study. *Pain Pract*. 2014 Apr 21. DOI: [10.1111/papr.12220](http://dx.doi.org/10.1111/papr.12220).
 23. Suri S, Gill SE, Camin M, et al. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(11):1423–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.063354>. Epub 2007 Apr 19.
 24. Wolsh DA, McWilliams DF, Turley MJ, et al. Angiogenesis and nerve growth factor at the at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(10):1852–61. DOI: [10.1093/rheumatology/keq188](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq188). Epub 2010 Jun 26.
 25. Eitner A, Pester J, Nietzsche S, et al. The innervation of synovium of human osteoarthritic joints in comparison with normal rat and sheep synovium. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1383–91. DOI: [10.1016/j.joca.2013.06.018](http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2013.06.018).
 26. Wilde V, Palmer S, Learmonth ID, Dieppe P. Somatosensory abnormalities in knee OA. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):535–43. DOI: [10.1093/rheumatology/ker343](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker343). Epub 2011 Nov 24.
 27. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010;149(3):573–81. DOI: [10.1016/j.pain.2010.04.003](http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.003). Epub 2010 Apr 24.
 28. Imamura M, Imamura ST, Kaziyama HH, et al. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(10):1424–31. DOI: [10.1002/art.24120](http://dx.doi.org/10.1002/art.24120).
 29. Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, et al. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1236–42. DOI: [10.1016/j.joca.2013.06.023](http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2013.06.023).
 30. Gwyllim SE, Keltner JR, Warnaby CE, et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2009;61(9):1226–34. DOI: [10.1002/art.24837](http://dx.doi.org/10.1002/art.24837).
 31. Wilde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities and post-operative determinants. *Pain*. 2011;152(3):566–72. DOI: [10.1016/j.pain.2010.11.023](http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.023). Epub 2011 Jan 15.
 32. Ohtori S, Orita S, Yamashita M, et al. Existence of neuropathic pain component in patients with osteoarthritis of the knee. *Yonsei Med J*. 2012;53(4):801–5. DOI: [10.3349/ymj.2012.53.4.801](http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2012.53.4.801).
 33. Soni A, Batra RN, Gwilym SE, et al. Neuropathic features of joint pain: a community-based study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(7):1942–9. DOI: [10.1002/art.37962](http://dx.doi.org/10.1002/art.37962).
 34. Suokas AK, Walsh DA, McWilliams DF, et al. Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(10):1075–85. DOI: [10.1016/j.joca.2012.06.009](http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2012.06.009). Epub 2012 Jul 13.
 35. Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(6):647–54. DOI: [10.1016/j.joca.2011.03.007](http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2011.03.007). Epub 2011 Apr 8.
 36. Hochman GR, French MR, Birmingham SL, Hawker GA. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(7):1019–23. DOI: [10.1002/acr.20142](http://dx.doi.org/10.1002/acr.20142).
 37. Яхно НН, редактор. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. Москва: РАМН; 2008. С. 5–7. [Yakhno NN, editor. *Metodicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nevropaticheskoi boli* [Methodical recommendations about diagnostics and treatment of neuropathic pain]. Moscow: RAMN; 2008. P. 5–7.]
 38. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лирика® от 20.07.2011. ПУ № ЛС - 0011752 от 20.07.2011, с изм. от 20.08.2012. [Instruktsiya po primeniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Lirika® ot 20.07.2011 [The instruction on use of medicine for medical application of Lirika® of 20.07.2011]. RU № LS - 0011752 of 20.07.2011, s izm. ot 20.08.2012.]
 39. Roth T, van Seventer R, Murphy TK. The effect of pregabalin on pain-related sleep interference in diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: a review of nine clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2010 Oct;26(10):2411P9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2010.516142>.
 40. Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, et al. Consensus guidelines: treatment planning and options. Diabetic peripheral neuropathic pain. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(4 Suppl):S12P25. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)61475-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(11)61475-4).
 41. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain P consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society.

О Б З О Р Ы

- Pain Res Manag.* 2007;12(1):13–21.
42. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment on neuropathic pain: 2009 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1113Pe88.
DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.
Epub 2010 Apr 9.
43. Bohlega S, Alsaadi T, Amir A, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain: expert panel recommendations for the middle East region. *J Int Med Res.* 2010;38:295–317.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/147323001003800201>.
44. Fehrenbacher JC, Tailor CP, Vasko MR. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance – and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain.* 2003;105(1–2):133–41.
45. Ohtori S, Inoue G, Orita S, et al. Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis. *Yonsei Med J.* 2013;54(5):1253–8.
DOI: 10.3349/ymj.2013.54.5.1253.
46. Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, et al. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg.* 2010;110(1):199–207.
DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181c4273a.
Epub 2009 Nov 12.
47. Steigerwald I, Schenk M, Lahne U, et al. Effectiveness and tolerability of tapentadol prolonged release compared with prior opioid therapy for the management of severe, chronic osteoarthritis pain. *Clin Drug Investig.* 2013;33(9):607–19.
DOI: 10.1007/s40261-013-0102-0.

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

Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза

Балабанова Р.М.

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

Представлены данные о позитивной роли препаратов гиалуроновой кислоты (ГЛК) при лечении остеоартроза (ОА) коленных и тазобедренных суставов. Клинический эффект при внутрисуставном введении препаратов обусловлен их не только любрикативным, но и в большей степени противовоспалительным и хондропротективным действием. Длительные курсы ГЛК позволяют замедлить риск эндопротезирования сустава при ОА.

Ключевые слова: остеоартроз; гиалуроновая кислота; гилан G-F 20.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова; balabanova@irramn.ru

Для ссылки: Балабанова Р.М. Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза. Рациональная фармакотерапия. Современная ревматология. 2014;(3):73–76.

Place of hyaluronic acid preparations in therapy for osteoarthritis

Balabanova R.M.

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

The paper gives data on the positive role of hyaluronic acid (HA) preparations in the treatment of knee and hip osteoarthritis (OA). The clinical effect of intraarticular agents is not only due to their lubricative, but also, to a greater degree, anti-inflammatory and chondroprotective activities. The efficacy of HA preparations do not practically depend on their molecular weight. Long-term HA cycles can delay the risk of joint replacement in OA.

Key words: osteoarthritis; hylan G-F 20.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova; balabanova@irramn.ru

For reference: Balabanova R.M. Place of hyaluronic acid preparations in therapy for osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(3):73–76.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-73-76>

Остеоартроз (ОА; син. остеоартрит) – наиболее распространенное ревматическое заболевание. В 2013 г. в России только по обращаемости в лечебные учреждения зарегистрировано более 14 млн больных ОА [1]. Если учесть, что это заболевание чаще поражает лиц старшей возрастной группы, а в России жителей пенсионного возраста более 20%, то истинная распространенность ОА значительно выше [2]. От начала болезни до обращения к врачу проходит немало времени, что в первую очередь обусловлено медленным развитием болезни [3]. ОА преимущественно поражает нагруженные диартрозные суставы – коленные, тазобедренные, однако и суставы кистей, особенно дистальные, вовлечены в патологический процесс.

Среди факторов, влияющих на прогрессирование ОА, выделяют возраст старше 45 лет, женский пол, наследственность, постменопаузу, предшествующую травматизацию сустава. Ряд факторов, имеющих отрицательное воздействие на хрящ, могут быть устранены самим пациентом. Это достигается путем снижения массы тела, повышения физической нагрузки, уменьшения нагрузки на проблемные суставы, дозированного ношения груза.

По мере изучения патогенеза болезни, внедрения новых методов диагностики стало ясно, что ОА характеризуется хроническим воспалением, при котором в патологический процесс вовлечены все компоненты сустава, включая синовиальную оболочку, хрящ, суставную капсулу, связки,

сухожилия, субхондральную кость. В литературе появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что изначально процесс начинается в результате хронического воспаления в синовиальной оболочке, субхондральной кости и связочном аппарате [4]. Воспаление в этих структурах приводит к развитию синовита, остита, энтезитов, что подтверждается результатами диагностики с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ). Исход воспаления завершается формированием остеофитов и деструкцией суставной поверхности. Первым симптомом, заставляющим пациента обратиться к врачу, является боль, усиливающаяся при ходьбе, спуске по лестнице, и так называемая стартовая боль, возникающая после длительного сидения или отдыха.

Европейской антиревматической лигой (EULAR) и Международным обществом по изучению остеоартрита (OARSI) разработаны рекомендации по лечению ОА, которые включают нефармакологические, фармакологические и хирургические методы лечения [5].

Учитывая, что у больных ОА имеется достаточно большое число заболеваний, требующих приема гипотензивных, сахароснижающих и других препаратов, при выборе схемы лечения этого заболевания необходимо учитывать совместимость лекарственных средств, безопасность проводимой терапии.

Лечение ОА до настоящего времени остается сложной проблемой, основанной на комплексном индивидуальном

выборе тактики терапии в зависимости от локализации и распространенности ОА, выраженности клинических проявлений, деструкции сустава, функциональной активности пациента, наличия у него сопутствующих заболеваний.

Основные цели лечения ОА — уменьшение или купирование боли, улучшение функции сустава, улучшение качества жизни пациентов. Это достигается в первую очередь назначением быстродействующих симптоматических препаратов, к числу которых относятся парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако при приеме парацетамола длительно и/или в высоких суточных дозах он проявляет гепато- и нефротоксичность. НПВП широко применяются в ревматологии благодаря их анальгетическому и особенно противовоспалительному действию. При выборе НПВП у пожилых больных (а это большинство больных ОА) необходимо учитывать особенности фармакодинамики препарата, его совместимость с препаратами для лечения сопутствующих заболеваний, безопасность в плане возникновения нежелательных реакций, а также влияние на хрящ. Селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) — наиболее щадящие в отношении хрящевой ткани и лучше переносятся пожилыми пациентами, но при их приеме требуется особый мониторинг у лиц с факторами риска кардиоваскулярной патологии.

Основной группой средств для лечения ОА являются медленнодействующие симптоматические препараты, которые отсроченно уменьшают выраженность боли, но более эффективны с точки зрения хондропротективного действия. Наиболее изучено действие хондроитина сульфата (ХС), глюкозамина сульфата (ГС), которые являются естественными компонентами межклеточного вещества в хряще [6].

В многочисленных клинических исследованиях по применению ХС и ГС показано, что они оказывают не только обезболивающее и противовоспалительное, но и структурно-модифицирующее действие: стабилизируют ширину суставной щели, замедляют формирование эрозий, снижают риск эндопротезирования суставов [7].

Важная роль в патогенезе ОА отводится синовиальной жидкости (СЖ), которая по мере прогрессирования болезни теряет эластические и вязкостные свойства. В состав СЖ и внеклеточного матрикса входит гиалуронан (ГН), который в основном обеспечивает эластичность и вязкость СЖ, эластичность и пластичность суставного хряща, а также служит фильтром для продуктов деградации хряща и защищает болевые рецепторы синовию. По мере продолжительности ОА в 2–3 раза снижаются концентрация ГН в СЖ и его молекулярная масса (ММ), что приводит к нарушению функции СЖ и в итоге — к разрушению хрящевой пластины. В связи с этим возникла идея о создании инъекционных препаратов на основе натриевой соли гиалуроновой кислоты (ГЛК), которые служили бы лубрикантами.

Инъекции ГН впервые стали использовать в 60-е годы прошлого столетия в ветеринарии, был получен хороший эффект: уменьшение боли и улучшение функциональной подвижности сустава [8]. Первые результаты использования ГН при ОА показали значительное улучшение функции пораженных суставов [9]. С 2000 г. препараты ГЛК включены в рекомендации по лечению ОА крупных суставов.

Получают ГЛК несколькими способами: экстрагированием из петушиных гребешков; бактериальной ферментацией (ГЛК неживотного происхождения); способом бисинтеза стабилизированной ГЛК (NASHA).

Исследования показали, что эффект ГЛК обусловлен не только лубрикативным действием, так как после инъекции ГН достаточно быстро удаляется из сустава, а эффект сохраняется еще долго после прекращения лечения. Дальнейшие исследования продемонстрировали, что в регуляции экспрессии и функции ГН задействованы три гена из семейства ГН-синтетазы, контролирующие синтез ГН с ММ 200 или 2000 кДа. Образующиеся ГН связываются друг с другом во внеклеточной жидкости под воздействием ГН-связывающих белков — гиаладгеринов, содержание которых в молекуле ГН может достигать до 200 молекул, связанных с каждой цепью. Связывание ГН на поверхности клеток представляет собой взаимодействие сложных мультвалентных процессов, на которые оказывают влияние размеры молекулы поливалентного ГН-лиганда, плотность и активация поверхностных CD44 [10] и CD54 [11].

В исследованиях Р. Ghosh и соавт. [12, 13] показано, что синтез протеогликанов в хрящах оперированных суставов при применении ГН с ММ 840 кДа ниже, а высвобождение — выше по сравнению с плацебо. По данным морфологического исследования, проведенного на оперированных кроликах с использованием ГН с ММ 2020 или 950 кДа, оба препарата предотвращали потерю хрящевой ткани, но преимущество имел первый препарат [14]. Еще в одном исследовании с использованием четырех ГН (с ММ 500, 840, 3600, 6000 кДа) было выявлено, что у ГН с более высокой ММ защитный эффект в отношении хрящевой и синовиальной ткани более выражен [15]. Экзогенные препараты ГЛК имеют различный период полувыведения — от нескольких часов до нескольких суток. Высокомолекулярный гилан В в составе синвиска имеет период полувыведения несколько недель [16]. Исследования с меченым ГН показали, что он выводится из полости сустава в три этапа с периодами полувыведения 1,5 ч, 1,5 сут, 4 нед [17]. Опубликовано достаточное число работ, в которых указывается, что внутрисуставное введение ГЛК оказывает не только анальгетический, но и болезньюмодифицирующий эффект.

Биологическая активность внутрисуставной формы ГЛК проявляется угнетением активности матриксных металлопротеиназ, интерлейкина 1 β и других активных молекул, участвующих в деградации хряща и субхондральной кости [18].

В России имеется несколько препаратов ГЛК для внутрисуставного введения (см. таблицу).

Клиническую эффективность внутрисуставного введения препаратов ГЛК с различной ММ оценивали в многочисленных клинических исследованиях и реальной практике. Снижение интенсивности боли при ОА на фоне терапии препаратами ГЛК представлено в нескольких обзорах и метаанализах [19–23].

В рандомизированном многоцентровом исследовании, в котором проспективно оценивали эффективность и переносимость внутрисуставного введения гилана G-F 20 и триамцинолона гексацетонида, было показано, что обезболивающий эффект глюкокортикоида (ГК) достигал максимального значения к 1–2-й неделе и снижался в по-

Препараты ГЛК с различной ММ

Препарат	ММ, кДа
Синвиск (гилан G-F 20)	6000
Гиалган	500–730
Дьюралан	1013
Синохром	1600–2100
Остенил	1200–1400

следующем. Однако у пациентов, получавших гилан G-F 20, клинически значимое улучшение по данным шкалы WOMAC A достигало максимальных значений к 12-й неделе и сохранялось до 26-й недели, превосходя обезболивающий эффект ГК. Аналогичная картина наблюдалась и при оценке функционального состояния опорно-двигательного аппарата согласно данным шкалы WOMAC C: при использовании гилана G-F 20 эффект нарастал медленнее, но удерживался значительно дольше, чем при терапии ГК [24].

Добавление к стандартной терапии ОА внутрисуставных инъекций гилана G-F 20 приводило к уменьшению приема НПВП на 18%, а внутрисуставного введения ГК на 80% [25].

При сравнении гилана G-F 20 (ММ 6000 кДа) с гиалуронатом натрия (ММ 800 кДа) оказалось, что высокомолекулярный препарат обладал более выраженным эффектом [26]. При ретроспективном сравнении гилана G-F 20 с гиалуронатом натрия (ММ 615 кДа) было выявлено, что по анальгетическому эффекту препараты сопоставимы, но отмечается некоторое преобладание такого эффекта у синвиска [27]. Еще одно проспективное годичное исследование с большим количеством пациентов (n=199) проведено для сравнения гилана G-F 20 и гиалгана [28]. Показано, что по индексу WOMAC (боль, физическая активность), индексу EQ-5D эффект гилана G-F 20 отмечался уже к 6-й неделе и сохранялся до конца наблюдения. Различия в эффективности препаратов были достоверными.

При сравнении эффекта трехразового введения гилана G-F 20 и однократного введения ГК триамцинолона гексацетонида у больных гонартрозом (n=218) результаты по

шкале боли и функциональной активности (индекс WOMAC), а также оценка общего состояния пациентом и врачом по визуальной аналоговой шкале свидетельствовали о более длительном и стабильном эффекте гилана G-F 20. Внутрисуставное введение ГК дало быстрый, но не длительный эффект [29].

Чрезвычайно важен вопрос о возможности ГЛК затормозить прогрессирование ОА. В эксперименте на кроликах в 90-е годы XX в. было показано сберегающее действие на хрящ ГН с различной ММ [14, 15]. По данным рентгенологического обследования большой группы пациентов с ОА (n=273), леченных гиалганом, через 1 год у пациентов с I–II стадией отмечено замедление прогрессирования по величине суставной щели, в то же время при более продвинутых стадиях такого эффекта не выявлено [30]. В 2-летнем наблюдении у пациентов с ОА, получавших терапию гиланом G-F 20, отмечена меньшая по сравнению с контролем потеря хряща в большеберцовой кости по данным МРТ [31].

Профиль переносимости препаратов ГЛК достаточно изучен: системные эффекты отсутствуют, лекарственные взаимодействия малочисленны. В большинстве исследований из нежелательных реакций (НР) отмечена боль в месте инъекций [32]. Необходимо помнить, что любой препарат следует вводить внутрисуставно только после купирования синовита, что позволит предупредить развитие осложнений. Повторные курсы гилана G-F 20, по данным А. Migliori и соавт. [33], могут снизить риск артропластики тазобедренных суставов.

Препараты ГЛК продемонстрировали в эксперименте и клинической практике не только лубрикативный эффект, но и благотворное влияние на подавление воспаления при ОА. Эффект внутрисуставного введения препаратов ГЛК длительный. Внутрисуставное введение препаратов ГЛК показано пациентам, у которых имеются противопоказания для назначения НПВП, как неселективных, так и селективных, потеря эффекта или развитие НР, а также пациентам, у которых течение ОА осложнено коморбидностью, учитывая совместимость препаратов ГЛК с другими лекарственными средствами. Необходимы многочисленные длительные исследования для подтверждения структурно-модифицирующего действия препаратов ГЛК у пациентов с различными стадиями ОА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2013 г. Доступ по ссылке: <http://www.rosminzdrav.ru/open/usefull/stat>. [Zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2013 g. [Incidence of adult population of Russia in 2013]. Available from: <http://www.rosminzdrav.ru/open/usefull/stat>]
2. Эрлес ШФ, Галушко ЕА, Бахтина ЛА и др. Распространенность артралгий и припухания суставов у жителей разных регионов РФ. Научно-практическая ревматология. 2004;(4):42–6. [Erdes ShF, Galushko EA, Bakhtina LA, et al. Joint pain and swelling prevalence in residents of different regions of Russian Federation (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;(4):42–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2004-801>.
3. Kirwan JR, Elson CJ. Is the progression of osteoarthritis phasic? Evidence and implications. *J Rheumatol*. 2000;27(4):834–6.
4. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(11):625–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.159>.
5. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. ACR 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21596>.
6. Алексеева ЛИ. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении остеоартроза. *Consilium medicum*. 2009;11(9):100–4. [Aleksееva LI. Symptomatic preparations of the slowed-down action at osteoarthritis treatment. *Consilium medicum*. 2009;11(9):100–4. (In Russ.)]
7. Dougades M, Nguen M, Berdah L, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerhein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year-placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2001;44(11):2539–47. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200111\)44:11%3C2539::AID-ART434%3E3.0.CO;2-T](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200111)44:11%3C2539::AID-ART434%3E3.0.CO;2-T).

8. Rydell NW, Butler J, Balazs EA. Hyaluronic acid in synovial fluid. VI Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of arthritis in track horses. *Acta Vet Scand.* 1970;11(2):139–55.
9. Rydell NW, Balazs EA. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and granulation tissue formation. *Clin Orthop Relat Res.* 1971;(80):25–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00003086-197110000-00006>.
10. Lesley J, Hascall VC, Tammi M, et al. Hyaluronan binding by cell surface CD 44. *J Biol Chem.* 2000;275(35):26967–75.
11. Corrado EM, Peluso GF, Gigliotti S, et al. The effects of intraarticular administration of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee: a clinical study with immunological and biochemical evaluations. *Eur J Rheum Infl.* 1995;(150):47–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1679/aohc.61.125>.
12. Ghosh P, Read R, Numata Y, et al. The effect of intraarticular administration of hyaluronan in a model of early osteoarthritis in sheep. Gait analysis, radiological and morphological studies. *Semin Arthritis Reum.* 1993;22(6 Suppl 1):18–30. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172\(10\)80016-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172(10)80016-2).
13. Ghosh P, Read R, Numata Y, et al. The effect of intraarticular administration of hyaluronan in a model of early osteoarthritis in sheep. Cartilage composition and proteoglycan metabolism. *Semin Arthritis Reum.* 1993;22(6 Suppl 1):31–42.
14. Yoshimi T, Kikuchi T, Obara T, et al. Effects of high-molecular-weight sodium hyaluronate on experimental osteoarthritis induced by the resection of rabbit anterior cruciate ligament. *Clin Orthop Relat Res.* 1994;(298):296–304.
15. Shimizu C, Kubo T, Hirasawa Y, et al. Histomorphometric and biochemical effect of various hyaluronans on early osteoarthritis. *J Rheum.* 1998;25(9):1813–9.
16. Wobig M, Dickhut A, Maler R, et al. Viscosupplementation with hylan G-F 20: a 26-week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee. *Clin Ther.* 1998;20(3):410–23. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(98\)80052-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(98)80052-0).
17. Lindquist U, Tolmachev V, Kairemo K, et al. Elimination of stabilized hyaluronan from the knee joint in healthy men. *Clin Pharmacocinet.* 2002;41(8):603–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200241080-00004>.
18. Takahashi K, Goomer RS, Harwood F, et al. The effects of hyaluronan on matrix metalloproteinase-3(MMP-3), interleukin-1 β (IL-1 β), and tissue inhibitor of metalloproteinase-1(TIMP-1) gene expression during the development of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1999;7(2):182–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/joca.1998.0207>.
19. Maheu E, Ayral X, Dougados M. A hyaluronan preparation (500-730 kDa) in the treatment of osteoarthritis: a review of clinical trials with Hyalgan. *Int J Clin Pract.* 2002;56(10):804–13.
20. Wang CT, Lin J, Chang CJ, et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86-A(3):538–45.
21. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intraarticular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *JAMA.* 2003;290(23):3115–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.23.3115>.
22. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005321.
23. Алексеева ЛИ, Шаропова ЕП, Зайцева ЕМ и др. Результаты многоцентрового годичного исследования препарата Дьюралан. Эффективная фармакотерапия. 2011;(37):50–7. [Alekseeva LI, Sharopova EP, Zaitseva EM, et al. Results of multicenter year research of a preparation Dyyuralan. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2011;(37):50–7. (In Russ.)]
24. Caborn D, Rush J, Lanzer W, et al. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheum.* 2004;31:333–43.
25. Raynauld JP, Torrance GW, Band PA, et al. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2002;10(7):506–517.
26. Wobig M, Bach G, Beks P, et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther.* 1999;21(9):549–62. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)80010-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(00)80010-7).
27. Pritchard CH, Sripada P, Bankes P, et al. A retrospective comparison of the efficacy and tolerability of sodium hyaluronate and hylan G-F 20 in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Musculoskelet Res.* 2002;(6):197–205. DOI: <http://dx.doi.org/10.1142/S021895770200085X>.
28. Raman R, Duta A, Day N, et al. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial. *Knee.* 2008;15(4):318–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2008.02.012>.
29. Caborn D, Rush JL, Lanzer W, et al. A randomised single blind comparison of the efficacy and tolerability of Hylan G-F 20 and triamcinolone hexaacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2004;31(2):333–43.
30. Jubb RW, Piva S, Beinat L, et al. A one-year, randomised, placebo(saline) controlled trial of 530-700 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract.* 2003;57(6):467–74.
31. Wang Y, Hall S, Hanna F. Effect of hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMS Musculoskelet Disord.* 2011;(12):195–203. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-12-195>.
32. Goldberg VM, Coutts RD. Pseudo-septic reaction to hylan viscosupplementation: diagnosis and treatment. *Clin Orthop.* 2004;(419):130–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00003086-200402000-00021>.
33. Migliori A, Bizzi E, Massafra U, et al. The impact of treatment with Hylan G-F 20 on progression to total hip arthroplasty in patients with symptomatic hip osteoarthritis: a retrospective study. *Curr Med Res Opinion.* 2012;28(5):755–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.645563>.

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

Возможности голимумаба в терапии анкилозирующего спондилита

Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115552, Москва, Каширское ш., 34А

Обобщены данные исследования GO-RAISE, в котором оценивали эффективность и переносимость голимумаба (ГЛМ) у больных анкилозирующим спондилитом (АС). Исследование стартовало в 2005 г. в 57 клинических центрах Северной Америки, Европы и Азии. В исследование включено 356 больных АС с высокой активностью (BASDAI \geq 4), у которых предшествующая и настоящая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или болезньюмодифицирующими антиревматическими препаратами была неэффективна. Пациенты 1-й группы получали подкожно плацебо, 2-й группы – ГЛМ подкожно по 50 мг и 3-й группы – ГЛМ по 100 мг каждые 4 нед. Сопутствующая терапия метотрексатом, сульфасалазином, гидроксихлорохином, глюкокортикоидами и НПВП продолжалась в прежних дозах.

Исследователями сделан вывод, что терапия ГЛМ у пациентов с АС приводит к развитию быстрого клинического и рентгенологического ответа, который сохраняется длительное время. Хотя при АС не проводилось сравнительных контролируемых исследований ГЛМ с другими ингибиторами ФНО, имеющиеся данные показывают, что его эффективность и переносимость у таких пациентов соответствуют таковым уже использующимся в России ингибиторам ФНО α . Отмечено, что доза ГЛМ 100 мг переносилась хуже, чем доза 50 мг, при практически равной их клинической эффективности. Для всех показаний, в том числе и для АС, стандартной дозой ГЛМ является 50 мг с подкожным введением один раз в месяц.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; исследование GO-RAISE.

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; erdes@irramn.ru

Для ссылки: Эрдес Ш.Ф. Возможности голимумаба в терапии анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2014;(3):77–81.

The abilities of golimumab in the therapy of ankylosing spondylitis Erdes Sh.F.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

The paper summarizes the data of the GO-RAISE trial evaluating the efficacy and tolerability of golimumab (GLM) in patients with ankylosing spondylitis (AS). The trial was launched in 57 clinical centers of North America, Europe, and Asia in 2005. It enrolled 356 patients with high AS activity (BASDAI \geq 4) in whom previous and current therapies with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or disease-modifying anti-rheumatic drugs were ineffective. Group 1 patients received subcutaneous placebo; Group 2 had subcutaneous GLM 50 mg; Group 3 took GLM 100 mg every 4 weeks. Concomitant therapy with methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine, glucocorticoids, and NSAIDs was continued in previous doses.

The investigators have concluded that GLM therapy in patients with AS gives rise to a rapid clinical and radiographic response that persists for a long time. Although no comparative trials of GLM versus other tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors used to treat AS have conducted, the available data show that its efficacy and tolerability in these patients are similar to those of the TNF- α inhibitors already used in Russia. The GLM dose of 100 mg is noted to be worse tolerated than that of 50 mg with their practically equal clinical efficacy. The standard dose of GLM is 50 mg subcutaneously administered once monthly for all indications, including also for AS.

Key words: ankylosing spondylitis; tumor necrosis factor- α ; GO-RAISE trial.

Contact: Shandor Fedorovich Erdes; erdes@irramn.ru

For reference: Erdes Sh.F. The abilities of golimumab in the therapy of ankylosing spondylitis. Modern Rheumatology Journal. 2014;(3):77–81.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-77-81>

Лечение анкилозирующего спондилита (АС) за последние 10–15 лет претерпело разительные изменения. Имевший место еще в конце прошлого века пессимистичный взгляд на возможность эффективной терапии данного состояния в начале нашего столетия поменялся на прямо противоположный, оптимистичный. Это связано с появлением нового класса препаратов – ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α . Они были созданы благодаря более полному пониманию патогенеза сис-

темных проявлений болезни и последним достижениям в области биотехнологий, что позволило определить биологические цели возможного терапевтического воздействия [1]. ФНО α играет важную роль в процессе системного воспаления не только при ревматоидном артрите, но и при других воспалительных ревматических заболеваниях, в том числе и при спондилоартритах. Соответственно, они оказались важнейшей целью терапевтического воздействия.

Генно-инженерные биологические препараты, блокирующие ФНО α , такие как инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ) и адалимумаб (АДА), во многих странах, в том числе в России, давно одобрены для лечения АС. Голимумаб (ГЛМ) одобрен для клинического применения при АС в Европе и США в 2009 г., в России 2 года назад, в мае 2012 г. Все перечисленные препараты различаются по аффинности, стабильности структуры, растворимости и иммуногенности, что влияет на их эффективность, путь и частоту введения. Показано, что аффинность ГЛМ к растворимой форме ФНО α такая же, как у ЭТЦ, но более чем 2 раза превосходит таковую ИНФ и в 7 раз выше, чем у АДА. Высокая стабильность молекулы позволяет хранить ГЛМ в жидком виде при температуре 5 °С не менее 1,5 лет в виде высококонцентрированного раствора в малом объеме – 50 мг на 0,5 мл.

ГЛМ – полностью человеческое моноклональное антитело к ФНО α [1]. Он получен из иммунизированных ФНО трансгенных мышей, выведенных для экспрессирования человеческого IgG. Препарат представляет собой полностью человеческие антитела к ФНО α , помещенные в предварительно заполненные шприцы и шприц-ручки для самостоятельных инъекций (автоинжекторы). От другого моноклонального антитела к ФНО α – АДА, также назначаемого подкожно, он отличается более продолжительным биологическим эффектом, который достигается благодаря высокой аффинности к ФНО α и высокой стабильности молекулы, поэтому инъекции ГЛМ следует проводить вдвое реже – раз в месяц.

Эффективность и переносимость ГЛМ при АС оценивали в исследовании GO-RAISE (A Multicenter Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, a Fully Human Anti-TNF α Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis – Многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование голимумаба, полностью человеческого анти-ФНО α моноклонального антитела, вводимого подкожно у больных активным АС), которое стартовало в 2005 г. в 57 клинических центрах Северной Америки, Европы и Азии.

В исследование включали больных АС с высокой активностью заболевания (BASDAI \geq 4), которым диагноз был поставлен не менее чем за 3 мес до начала исследования по модифицированным Нью-Йоркским критериям [2] и у которых предшествующая и настоящая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или болезньюмодифицирующими антиревматическими препаратами была неэффективна. Всем больным обязательно проводили рентгенографию легких и скрининг на латентный туберкулез туберкулиновым и квантифероновым тестами. При обнаружении латентного туберкулеза больным либо до, либо одновременно с включением в исследование (введением 1-й дозы ГЛМ) начинали противотуберкулезную терапию. Из исследования исключали больных с полным анкилозом позвоночника или

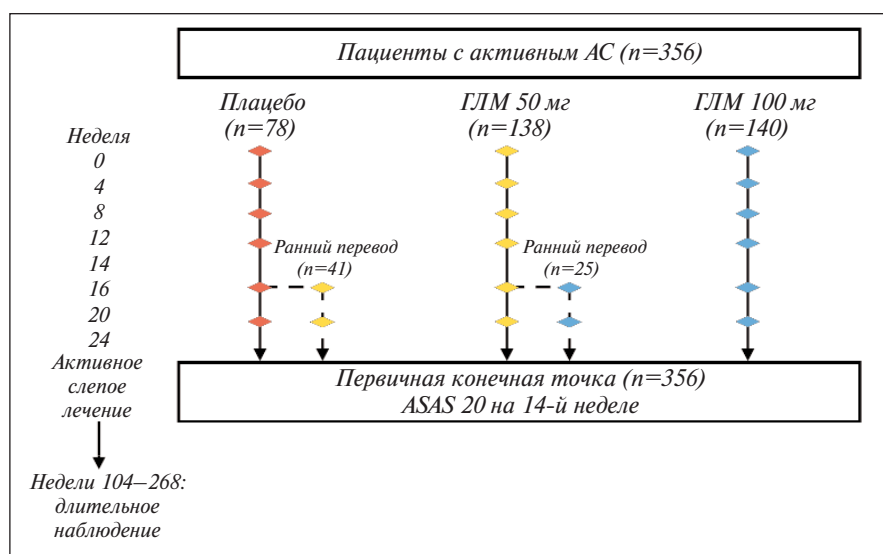


Рис. 1. Дизайн исследования GO-RAISE

имевших другие воспалительные ревматические заболевания, серьезные инфекции в течение 2 предшествовавших началу исследования месяцев, активный или латентный туберкулез, или положительный туберкулиновый тест, или недавний контакт с лицом, страдающим активным туберкулезом. Также исключали больных с гепатитом, ВИЧ-инфекцией, трансплантацией органов и множественным склерозом [3].

Рандомизацию пациентов проводили в соотношении 1:1,8:1,8. Пациенты 1-й группы получали подкожно плацебо, 2-й группы – ГЛМ подкожно по 50 мг и 3-й группы – ГЛМ по 100 мг каждые 4 нед. Сопутствующая терапия метотрексатом (МТ), сульфасалазином (СУЛЬФ), гидроксихлорохином (ГХ), глюкокортикоидами и НПВП продолжалась в прежних дозах.

На 16-й неделе (5-я инъекция ГЛМ) исследования пациенты 1-й или 2-й группы, у которых к 14-й неделе не отмечено минимального улучшения в отношении боли в спине и утренней скованности по сравнению с базовым показателем хотя бы на 20%, переходили в группу раннего перевода (рис. 1): пациенты 1-й группы (плацебо), не достигшие минимального улучшения, начали получать ГЛМ в дозе 50 мг/нед, а пациенты, которые до этого получали ГЛМ в дозе 50 мг/нед, начали получать его в дозе 100 мг/нед. У пациентов 3-й группы, даже если они не достигали минимального улучшения, доза и интервалы введения препарата не менялись. На 24-й неделе всех пациентов 1-й группы (плацебо) переводили на терапию 50 мг ГЛМ, а остальные получали препарат в той дозе, на которой они подошли к этому рубежу. На 104-й неделе двойная слепая стадия исследования прекращалась и начиналась стадия долгосрочного наблюдения (long-term extension).

Среди включенных в исследование пациентов в разных группах мужчин было от 70,5 до 73,9%, средний возраст составил 38,0–41,0 год, а средняя длительность АС – 9,5–16,0 лет. HLA-B27-позитивными были 81,8–84,6% больных. Увеит встречался в разных группах в 20,3–32,1% случаев, артриты – в 31,4–35,9%, псориаз – в 5,1–10,3%, дактилит – в 1,3–9,3% и энтезиты – в 30,8–40,7%. Среднее значение

индекса BASDAI во всех группах >6 баллов, а BASMI – от 2,0 до 5,0 баллов.

Первые результаты изучения эффективности ГЛМ при АС [3] показали, что через 14 нед терапии улучшения по ASAS20 достигли 59,4% пациентов во 2-й группе, 60,0% в 3-й и 21,8% в группе плацебо, а по ASAS40 – 43,5; 54,3 и 15,4% соответственно. Клинический эффект в комбинированной группе больных, получавших ГЛМ, был выше у лиц с высоким уровнем СРБ: при уровне СРБ > или ≤0,6 мг/дл ASAS20 достигли 66,1 и 49,5% больных соответственно, а при уровне СРБ > или ≤1,5 мг/дл – 70,3 и 51,9%. 50% улучшения по индексу BASDAI к 14-й неделе достигли 46 и 41% больных из групп ГЛМ и 15% из группы плацебо, а к 24-й неделе – 51; 48 и 15% соответственно. Интересно, что среди больных группы плацебо, которые на 16-й неделе перешли в другую терапевтическую группу и начали получать ГЛМ, на 24-й неделе ASAS20 достигли 50%, в то время как среди пациентов, перешедших с 50 на 100 мг ГЛМ, – только 16%. Следует подчеркнуть, что на клиническую эффективность ГЛМ не влияли такие параметры, как сопутствующая терапия базисными противовоспалительными препаратами и длительность заболевания. Кроме того, у больных за анализируемые полгода достоверно улучшились физические компоненты качества жизни, определяемые по опроснику SF-36, и качество ночного сна [4].

Также показано, что концентрация ГЛМ в сыворотке обычно имела дозопропорциональную зависимость и достигала стабильного уровня к 12-й неделе. Однако у пациентов 1-й группы, которые попали в группу раннего перевода, выявлялась более низкая медиана концентрации ГЛМ (0,36 мкг/мл), чем у тех, у кого имелся клинически значимый эффект (0,59 мкг/мл). Вместе с тем у 25 больных, которые из-за неэффективности ГЛМ в дозе 50 мг были переведены на дозу 100 мг, клинический эффект не зависел от концентрации препарата в сыворотке: у тех, кто достиг ASAS20 она составляла 0,9 мкг/мл, а у тех, кто не достиг этого порогового значения эффективности, – 1,04 мкг/мл. Этот результат показал, что клинический эффект ГЛМ связан не только с концентрацией препарата в сыворотке. В общей группе пациентов, получавших ГЛМ, отмечалась большая вариабельность содержания препарата в сыворотке, однако у пациентов с большей массой тела наблюдалась тенденция к более низкой концентрации препарата в крови.

В исследовании GO-RAISE, помимо клинических параметров эффективности, было уделено внимание изучению широкого круга биомаркеров острого воспаления, костеобразования, коагуляции, метаболизма и др. (более 90 биомаркеров). За первые 4 нед терапии в общей группе пациентов, леченных ГЛМ, достоверно улучшились 16 биомаркерных показателей (СРБ, гаптоглобин, сывороточный амилоид Р, комплемент, ICAM-1, VEGF и др.). После достижения к 14-й неделе первичной конечной точки исследования (ASAS20) было показано, что предикторами ответа, помимо уже известного СРБ, являются также фактор костного метаболизма PINP и воспалительный маркер – тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 (TIMP-1). Их базовые уровни лучше предсказывали эффективность терапии ГЛМ, чем только СРБ [5]. В этой же части работы было показано, что антитела к ГЛМ регистрировались у

4,1% пациентов, леченных данным препаратом, причем ни один из них не получал сопутствующую терапию МТ. Наибольший титр (1:2560) был выявлен у одного пациента 1-й группы, который в дальнейшем был переведен на дозу 100 мг. Большинство пациентов с антителами к ГЛМ имели более низкую концентрацию препарата в сыворотке. Однако такая низкая частота развития антител указывает на то, что их наличие практически не влияет на клиническую эффективность препарата и его безопасность. Редкое развитие антител к ГЛМ (4%) было подтверждено недавно и в реальной практике [6].

Помимо влияния на клинические, лабораторные и психометрические параметры, у 98 больных (1-я группа – 23 пациента, 2-я группа – 37, 3-я группа – 38) изучали динамику изменений, выявляемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [7]. Оценка результатов проводилась по индексу ASpiMRI-a (AS spine MRI-activity) [8, 9]. Уже через 14 нед терапии стандартизированные показатели воспаления по данным МРТ достоверно снизились в группах, получавших ГЛМ, на 37%, а к 104-й неделе – на 43%. В то же время в группе плацебо этот показатель даже увеличился на 11 и 10% соответственно, т. е. у пациентов появились новые очаги костно-мозгового воспаления. При сравнении МРТ-индекса с клинической картиной АС на фоне лечения достоверных корреляций с BASDAI, BASFI, интенсивностью боли в спине и длительностью утренней скованности не обнаружено ни на 14-й, ни на 104-й неделе терапии. Вместе с тем такой комбинированный индекс, как ASDAS, хорошо коррелировал с МРТ-признаками воспаления: чем выше был начальный индекс ASDAS, тем выше был начальный счет ASpiMRI и тем более выраженной была его положительная динамика. Аналогичная картина наблюдалась и при анализе такого лабораторного показателя, как СРБ, который также достоверно коррелировал с МРТ-признаками воспаления: чем выше был начальный уровень СРБ, тем выше был счет ASpiMRI в начале исследования ($r=0,38$) и тем более положительной была динамика МРТ-воспаления в процессе лечения ГЛМ ($r=-0,44$). При анализе рентгенологического прогрессирования (по индексу mSASSS) на 2-м году исследования и еще через 2 года открытой фазы было показано [10], что ГЛМ в течение этого периода (4 года) не останавливает прогрессирование АС в позвоночнике независимо от дозы (50 или 100 мг). Так, изменения оценки mSASSS на 104-й неделе составляли в среднем $1,6 \pm 4,6$ в группе, перешедшей с плацебо на ГЛМ, $0,9 \pm 2,7$ в группе ГЛМ 50 мг и $0,9 \pm 3,9$ в группе ГЛМ 100 мг. К 208-й неделе (через 3,5–4 года терапии ГЛМ) средние изменения оценки mSASSS равнялись $2,1 \pm 5,2$ в группе, переведенной с плацебо на ГЛМ, $1,3 \pm 4,1$ в группе ГЛМ 50 мг и $2,0 \pm 5,6$ в группе ГЛМ 100 мг. Значительные изменения по сравнению с исходной оценкой (>2) наблюдались менее чем у трети больных – группа плацебо: 19/66 (28,8%); ГЛМ 50 мг: 29/111 (26,1%); ГЛМ 100 мг: 35/122 (28,7%). Менее выраженные рентгенологические изменения к 208-й неделе наблюдались у больных, которые не имели на момент начала исследования синдесмофитов (0,2 против 2,8 у пациентов с ≥ 1 синдесмофитом; $p < 0,0001$) и у которых исходный уровень СРБ был $\leq 1,5$ мг/дл (0,9 против 2,9 при уровне СРБ >1,5 мг/дл; $p = 0,0004$) [11]. Однако в более ранней публикации [12] было отмечено, что при МРТ у больных

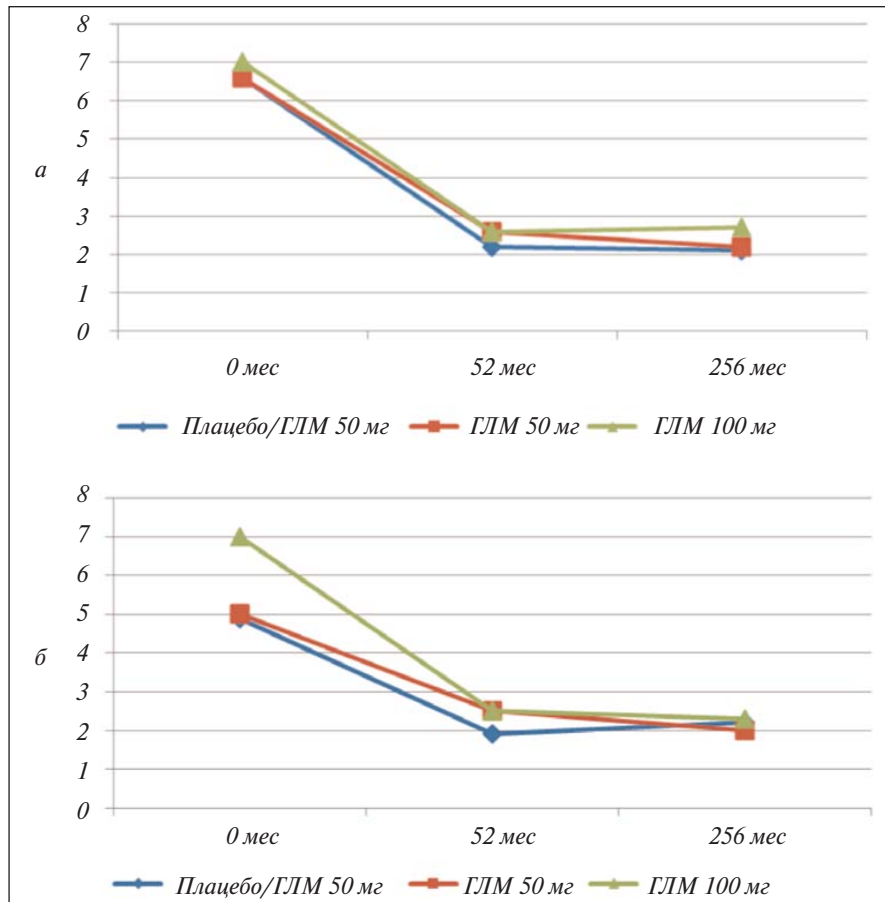


Рис. 2. Динамика ответа на терапию ГЛМ по BASDAI (а) и BASFI (б) в течение 5 лет

АС такой признак хронического воспаления, как жировая дегенерация (fatty degeneration), чаще выявлялся у леченных ГЛМ. Таким образом, по-видимому, подавление активного воспаления под действием ингибитора ФНО в позвонках приводит к жировой дегенерации, что в свою очередь может делать неявным уменьшение радиологического прогрессирования болезни.

Следует отметить, что краткосрочные нежелательные явления (НЯ) возникли у 86% больных, получавших ГЛМ, и у 77% пациентов, получавших плацебо [3]. В комбинированной группе пациентов, получавших ГЛМ, чаще, чем в группе плацебо (>5%), встречались такие НЯ, как назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, слабость, головная боль, диарея, эритема на месте инъекции и повышение уровня АЛТ и АСТ. Пациенты, получавшие до включения в исследование базисные противовоспалительные препараты (МТ, СУЛЬФ или ГХ) имели более низкую частоту НЯ, чем пациенты, раньше ими не леченные. Серьезные НЯ в группе плацебо встретились в 6,5% наблюдений, а во 2-й и 3-й группах – в 3,6 и 6,4% соответственно. Развития туберкулеза не наблюдалось ни у одного больного.

В 2012 г. была опубликованы 2-летние результаты исследования эффективности и переносимости ГЛМ, которое стало продолжением описанного выше исследования GO-RAISE [13]. К концу года (52 нед) в исследовании участвовали 313 (87,9%) больных, а к 104-й неделе – 290

(81,5%). Даже если у больных меняли лечебную тактику на 14-й неделе (плацебо на 50 мг ГЛМ, 50 мг ГЛМ на 100 мг ГЛМ) и они получали другую терапию с 16-й по 104-ю неделю исследования, в окончательный анализ их включали в зависимости от первоначальной принадлежности к определенной группе. Соответственно, к 104-й неделе исследования ASAS20 достигли 60% больных 2-й группы, 71,4% 3-й группы и 38,5% группы плацебо; ASAS40 – соответственно 55,8; 54,3 и 38,5%, а частичной ремиссии – 31,9; 30,7 и 21,8%. В то же время у пациентов из групп ГЛМ, которые не достигли минимального улучшения к 14-й неделе, отмечалась меньшая эффективность терапии по сравнению с пациентами, у которых уже после первых инъекций ГЛМ имелась явная положительная динамика. Так, среди больных 2-й группы, которые были переведены с 50 на 100 мг ГЛМ, к 52-й неделе достигли ASAS20 42,9%. Обращает на себя внимание то, что к 104-й неделе исследования индексы BASDAI и BASFI были <3 баллов, причем они раньше нормализовались у больных, которые изначально получали ГЛМ.

Частота НЯ к 104-й неделе исследования во всех группах была практически одинаковой и составляла соответственно 88; 94 и 96%. Однако частота серьезных НЯ несколько различалась. Так, в группе больных, получавших 100 мг ГЛМ, частота НЯ составила 14,5%, а серьезных инфекций – 4,2% по сравнению с 8,0 и 1,4% у больных, получавших 50 мг ГЛМ. При этом частота инфекционных осложнений в 1-й и 2-й группах была одинаковой.

Последние данные, характеризующие 5-летнюю эффективность, показывают, что из первоначально включенных в исследование 356 больных, к 252-й неделе осталось 254. Среди 102 покинувших исследование пациентов у 33 (9,3%) это было связано с развитием НЯ, а у 35 (9,8%) – с недостаточным эффектом терапии [14]. Долгосрочные данные показывают динамику ответа на лечение ГЛМ в течение всего периода наблюдения (рис. 2, а, б).

Обобщая данные о длительной эффективности и безопасности ГЛМ, можно отметить, что доза ГЛМ 100 мг переносилась хуже, чем доза 50 мг, при практически равной их клинической эффективности. А переносимость ГЛМ 50 мг соответствовала таковой всего класса ингибиторов ФНОα.

Таким образом, результаты представленного исследования позволяют сделать вывод, что ГЛМ у пациентов с АС приводит к развитию быстрого клинического и рентгенологического ответа, который сохраняется длительное время. Хотя при АС не проводилось сравнительных контролируемых исследований ГЛМ с другими ингибиторами ФНО, имеющиеся данные показывают, что его эффективность и

О Б З О Р Ы

переносимость у таких пациентов соответствуют таковым уже используемых в России ингибиторов ФНО α .

Значимым отличием ГЛМ от других моноклональных антител к ФНО является то, что его вводят подкожно один раз в месяц и пациент может делать это самостоятельно с

помощью одноразового автоинжектора или препарат может вводить медицинский персонал с помощью предварительно заполненных шприцев. Для всех показаний, в том числе и для АС, стандартной дозой ГЛМ является 50 мг с подкожным введением один раз в месяц.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008;117(2):244–79. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.10.001>.
- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780270401>.
- Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3402–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23969>.
- Deodhar A, Braun J, Inman RD, et al. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Sep;62(9):1266–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20233>.
- Wagner C, Visvanathan S, Braun J, et al. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):674–80. DOI: 10.1136/ard.2010.148890. Epub 2011 Oct 28
- Rosas J, Llinares-Tello F, MartTn S, et al. Evaluation of serum level of golimumab and antibodies anti-golimumab in patients with rheumatic diseases: Results from a local registry. *Ann Rheum Dis*. 2014;73 (Suppl 2): AB0389. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3862.
- Braun J, Baraliakos X, Hermann KGA, et al. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebocontrolled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:878–84. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200308.
- Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):1126–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10883>.
- Baraliakos X, LandewO R, Hermann KG, et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:730–4. DOI: 10.1136/ard.2004.029298.
- Braun J, van der Heijde D, Hermann KG, et al. The effect of anti-tumor necrosis factor therapy with golimumab on radiographic progression in definite ankylosing spondylitis: 4-year results. *Ann Rheum Dis*. 2013;71 (Suppl 3):249. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2243.
- Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1107–13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203075.
- Hermann KG, Braun J, X. Baraliakos. The effect of golimumab on structural spinal changes in ankylosing spondylitis: magnetic resonance imaging results of the placebo-controlled go-raise study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 (Suppl 3):338.
- Braun J, Deodhar A, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:661–7. DOI: 10.1136/ard.2011.154799.
- Deodhar A, Braun J, Inman R, et al. Long-term safety and efficacy of golimumab in the treatment of ankylosing spondylitis: results through 5 years of the go-raise trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 (Suppl 3):A283–4. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.880.

Статья подготовлена при информационной поддержке компании ООО «МСД Фармасьютикалс». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Фармакоэкономический анализ применения биологических препаратов в лечении ревматоидного артрита

Дьяков И.И.¹, Горячев Д.В.²

¹«Ремедиум», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

¹105082, Москва, Бакунинская ул., 71, стр. 10;

²115522, Москва, Каширское ш., 34А

Учитывая наличие нескольких альтернативных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения ревматоидного артрита (РА), стоимость годового курса терапии которыми превышает затраты на высокотехнологичные хирургические вмешательства, проведено фармакоэкономическое исследование, обосновывающее оптимальный выбор конкретного препарата. Как показал фармакоэкономический анализ, применение ГИБП этанерцепт (ЭТЦ) позволяет уменьшить стоимость годового курса лечения каждого больного РА в среднем на 84 764–481 622 руб., значительно увеличить число пациентов, обеспеченных современной терапией без выделения дополнительных ресурсов. Перевод 100 больных РА на схему лечения, включающую ЭТЦ, дает возможность дополнительно пролечить 14–78% пациентов с РА в рамках того же бюджета. Представленные результаты с учетом данных об отсутствии значимых различий в эффективности и безопасности ГИБП, применяемых для лечения РА (Национальные рекомендации по лечению РА, рекомендации EULAR, ряд метаанализов рандомизированных клинических контролируемых исследований), позволяют заключить, что схема лечения, включающая ЭТЦ, является наиболее предпочтительной. Аналогичные результаты получены и при анализе эффективности затрат, основанием для которого послужил единственный метаанализ G.J. Bergman и соавт., продемонстрировавший различия в эффективности ГИБП. В данном случае применение ЭТЦ также являлось наиболее предпочтительным, поскольку позволяет минимизировать издержки системы здравоохранения на достижение ответа по критериям ACR20 и ACR50. Это преимущество ЭТЦ приведет к максимальному сокращению числа госпитализаций, социальных выплат и иных расходов, связанных с ведением больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; лечение; генно-инженерные биологические препараты; фармакоэкономический анализ.

Контакты: Дмитрий Владимирович Горячев; dmgory@yandex.ru

Для ссылки: Дьяков ИИ, Горячев ДВ. Фармакоэкономический анализ применения биологических препаратов в лечении ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2014;(3):82–88.

Pharmacoeconomic analysis of using biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis

Dyakov I.I.¹, Goryachev D.V.²

¹Remedium, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹71, Bakuninskaya St., Build. 10, Moscow 105082; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

By taking into account the fact that there are a few alternative biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis (RA), the cost of an annual therapy cycle using the agents is greater than that of high-technology surgical interventions, and a pharmacoeconomic study substantiating the optimal choice of a specific drug has been conducted. The pharmacoeconomic analysis has indicated the use of the biological agents etanercept (ETC) can decrease the cost of an annual therapy cycle for each patient with RA by an average of 84,764–481,622 rubles and considerably increase the number of patients receiving the current therapy without allocating additional resources. Switching 100 patients with RA to a treatment regimen including ETC enables 14–78% of the patient with this condition to be additionally treated within the framework of the same budget. The given results with regard to the data that there are significant differences in the efficacy and safety of biological agents used to treat RA (National and EULAR guidelines for the treatment of RA, a number of meta-analyses of randomized controlled clinical trials) may conclude that the treatment regimen incorporating ETC is most preferential. The cost-effectiveness analysis based on the single meta-analysis proposed by G.J. Bergman et al., which had demonstrated differences in the efficacy of biological agents, also yielded the similar results. In this case, the administration of ETC is also more preferential because it can minimize expenditures of the health care system to achieve ACR20 and ACR50 responses. This advantage of ETC will cause the highest reduction in the number of hospital admissions, social benefits, and other expenses associated with the management of patients with RA.

The authors are aware of the disadvantages of the performed trial, which cannot fully interpret uniquely the findings: the results of meta-analyses have limitations due to its low sensitivity in assessing the differences between the drugs; the virtually complete absence of published data on the direct comparison of the drugs, by employing sufficient patient samples, makes it necessary to use the data of the meta-analyses and to state that biological agents have similar efficacy and safety within the clinically permissible limit to recognize their equivalence; the trial has considered only an annual perspective to use the agents without regard for their therapy discontinuation rate and remission rate that requires that treatment should not be continued.

Key words: rheumatoid arthritis; treatment; biological agents; pharmacoeconomic analysis continued.

Contact: Dmitri Vladimirovich Goryachev; dmgory@yandex.ru

For reference: Dyakov II, Goryachev DV. Pharmacoeconomic analysis of using biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology Journal. 2014;(3):82–88.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-82-88>

Ревматоидный артрит (РА) — одно из самых распространенных и тяжелых ревматических заболеваний. Сегодня значительно расширились возможности лечения таких пациентов, что связано с появлением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), к которым относятся ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α , блокаторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов, анти-В-клеточные препараты, блокаторы рецепторов интерлейкина (ИЛ). Использование ГИБП позволяет не только снизить активность болезни и уменьшить процесс суставной деструкции, но и добиться стойкой ремиссии заболевания [1], снизить показатели смертности [2], а также уменьшить потребность пациентов в срочной медицинской помощи и повысить их трудоспособность [3]. Цель терапии РА — снижение активности заболевания и достижение стойкой ремиссии. ГИБП в комбинации с базисными противоревматическими препаратами (БПВП) быстро подавляют симптомы воспаления и воздействуют на все основные проявления РА. Однако высокая стоимость такой терапии существенно ограничивает ее доступность.

Учитывая наличие нескольких альтернативных ГИБП для лечения РА, стоимость годового курса терапии которыми превышает затраты на высокотехнологичные хирургические вмешательства, возрастает значение фармакоэкономических исследований, обосновывающих оптимальный выбор конкретного препарата.

Анализ эффективности и безопасности ГИБП

В ходе этого анализа проведен поиск данных о сравнительной эффективности и безопасности ГИБП, используемых для лечения РА. Изучены Национальные рекомендации по лечению РА [4], в которых дается заключение об отсутствии значимого различия в эффективности [1–3, 5–25] и токсичности [26–29] различных ГИБП. Сообщается, что у пациентов с РА, резистентных к стандартным БПВП, препаратами выбора являются ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α , однако в качестве первого ГИБП возможно назначение абатацепта (АБЦ), ритуксимаба (РТМ) и тоцилизумаба (ТЦЗ), которые, согласно результатам систематических обзоров, не отличаются по эффективности и безопасности от ингибиторов ФНО α (уровень доказательности А) [2, 3, 5–8, 16–25]. Аналогичные выводы о равной эффективности ГИБП, применяемых в лечении РА у пациентов, резистентных к терапии метотрексатом (МТ) и другими БПВП [29, 30], сделаны отечественными авторами [31].

Нами проведена оценка метаанализов клинических исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность ГИБП для лечения РА. Наиболее полный и часто цитируемый метаанализ рандомизированных клинических контролируемых исследований (РКИ) представлен в рекомендациях по лечению РА, подготовленных EULAR. Систематический обзор публикаций на основании баз данных PubMed, Embase и Кокрейновской библиотеки включал 87 статей и 40 абстрактов. Результаты анализа эффективности ГИБП продемонстрировали, что у пациентов, резистентных к терапии МТ или другими БПВП, все ГИБП обладают равной эффективностью за исключением анакинры, при использовании которой получены несколько худшие результаты [7].

В метаанализе М. Gallego-Galisteo и соавт. [22], посвященном эффективности различных ГИБП у больных РА, для непрямого сравнения эффективности этих препаратов отобраны 10 рандомизированных плацебоконтролируемых исследова-

ний, демонстрирующих частоту ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) к 24–30-й неделе лечения. Авторами сделано заключение об отсутствии различий в эффективности ГИБП, применяемых для лечения РА.

Е.В. Devine и соавт. [20] для долгосрочной оценки эффективности ГИБП у больных РА использовали два горизонта исследования: 6 и 12 мес после начала лечения. Авторами отобрано 23 РКИ, включавших 11 589 пациентов, в которых продемонстрирована эффективность ГИБП при 6-месячном горизонте исследования, а также 10 РКИ, объединивших 6051 пациентов, получавших годовой курс лечения. На основании 45 парных сравнений не установлено статистически достоверного преимущества какого-либо ГИБП независимо от горизонта исследования.

Иные результаты получены при непрямом сравнении ГИБП в метаанализе, проведенном G.J. Bergman и соавт. [18] и включавшем 18 РКИ, в которых оценивалась эффективность ГИБП ТЦЗ, АБЦ и ингибиторов ФНО α адалимумаба (АДА), этанерцепта (ЭТЦ) и инфликсимаба (ИНФ). Этот метаанализ, в котором использован метод сравнения разнородных исследований, продемонстрировал клиническое преимущество ТЦЗ, выражавшееся в большей частоте достижения ответа по критериям ACR70, а также отсутствие статистически достоверного различия в частоте достижения критериев ACR20 и ACR50. Так, по данным G.J. Bergman и соавт. [18], частота ответа по критериям ACR20 на фоне терапии ТЦЗ, АБЦ и ингибиторами ФНО α составила 65; 59 и 63% соответственно; ACR50 — 44; 33 и 39%; ACR70 — 29; 15 и 16%.

В последнем опубликованном метаанализе, посвященном сравнительной оценке эффективности терапии ТЦЗ с ингибиторами ФНО α , Т. Tanaka и соавт. [32] на основании результатов многочисленных систематических обзоров литературы и метаанализов РКИ, касающихся оценки эффективности применения ТЦЗ и других ГИБП [17, 18, 22, 24, 33–36], сделали заключение об отсутствии различий в их эффективности, если ГИБП применялись в комбинации с МТ. Также авторы отмечают, что ТЦЗ может быть более эффективен, чем ингибиторы ФНО α , в режиме монотерапии, когда сопутствующая терапия БПВП не применяется.

Методы фармакоэкономического исследования

В данном фармакоэкономическом исследовании с учетом Национальных рекомендаций по лечению РА и ряда метаанализов РКИ (продемонстрировавших отсутствие значимых различий в эффективности и безопасности ГИБП) [1–3, 5–29, 32], а также метаанализа, выполненного G.J. Bergman (показавшего преимущества применения ТЦЗ) [18], для получения наиболее разносторонних и достоверных результатов было использовано два альтернативных метода:

1) «минимизация затрат» — сравнительная оценка двух и более вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью. Показатель «минимизации затрат» (cost-minimization ratio — CMR) рассчитывали по формуле:

$$CMR = DC_1 - DC_2, \text{ где}$$

CMR — разница затрат;

DC₁ — прямые затраты при применении более затратной медицинской технологии;

DC₂ — прямые затраты при применении менее затратной медицинской технологии;

Таблица 1. Анализ стоимости разовой дозы ГИБП

ГИБП	Ассортиментная позиция	Цена упаковки, руб.	Затраты на 1 дозу	
			доза, мг	стоимость, руб.
ЭТЦ	50 мг №4	48 122	50	12 030
ИНФ	ЛП 100 мг №1	45 717	300	137 151
АБЦ	ЛП 250 мг №1	16 475	750	49 425
АДА	Раствор 40 мг №2	72 425	40	36 213
ТЦЗ	К 80	11 494	600	77 063
	К 200	28 318		
	К 400	48 745		
ЦЗП	Раствор 200 мг №2	63 820	400	63 820
			200	31 910
ГЛМ	Раствор 50 мг №1	76 669	50	76 669

Примечание. ЛП – лиофилизированный порошок; К – концентрат.

2) «затраты/эффективность» (CER) – сравнение медицинских технологий, различающихся по эффективности и стоимости, оценка необходимых издержек системы здравоохранения на достижение критерия эффективности (например, ответа по критерию ACR). Показатель CER для каждой из альтернатив рассчитывали по формуле:

$$CER = (DC + IC) / Ef, \text{ где}$$

CER – соотношение «затраты/эффективность», т. е. затраты, необходимые на единицу эффективности (на достижение ответа по критерию ACR);

DC – прямые затраты, включают прямые медицинские и прямые немедицинские затраты;

IC – не прямые затраты;

Ef – эффективность лечения (частота достижения ответа по ACR).

При превышении эффективности и затрат для одного из ГИБП по сравнению с другими проводили инкрементальный анализ с расчетом инкрементального коэффициента затраты/эффективность (incremental cost-effectiveness ratios – ICER). Данный анализ необходим для определения дополнительных затрат на достижение дополнительного преимущества [37].

Анализ минимизации затрат

Первым этапом этого анализа являлась оценка прямых медицинских затрат на годовой курс лечения (52 нед) 1 среднестатистического пациента с РА. При этом учитывали, что средняя масса тела женщины в возрасте 50 лет в России составляет $72,5 \pm 0,8$ кг, мужчины – $76,1 \pm 1,1$ кг [38]. Анализ прямых затрат включал: оценку стоимости терапии РА с применением ГИБП (ИНФ, АБЦ, АДА, ТЦЗ, ЭТЦ, ЦЗП и ГЛМ); оценку стоимости сопутствующих затрат на введение ГИБП и визиты к врачу.

Анализ затрат на годовой курс терапии проводили в соответствии с инструкциями по медицинскому применению, а также с учетом цен на препараты (цены определяли на основании БД «Курсор» – результаты торгов за первое полугодие 2014 г.). Результаты первого этапа анализа затрат, демонстрирующие стоимость разовой дозы сравниваемых ГИБП, представлены в табл. 1.

В зависимости от режима дозирования, указанного в инструкциях по применению препарата, рассчитывали стоимость годового курса терапии. Как показали расчеты, наименьшей была стоимость годового курса лечения РА у ЭТЦ – 626 786 руб., включая 1200 руб. – стоимость парентерального введения при первом визите к врачу. В соответствии с инструкциями по медицинскому применению в случае терапии ГИБП с подкожным путем введения инъекции могут проводиться пациентом самостоятельно или при помощи близких, в то время как использование препарата с внутривенным путем введения будет связано с дополнительными издержками на визиты к врачу и проведение инъекций. Так, стоимость подкожной инъекции составляет 200 руб., а стоимость внутривенной инфузии – 400 руб., прием врача-ревматолога обойдется в 1000 руб. (прейскурант цен ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»).

Затраты на годовой курс лечения АБЦ составят 711 550 руб., включая 691 950 руб. – стоимость годового дозы ГИБП и 19 600 руб. – стоимость дополнительных издержек на внутривенное введение препарата. Стоимость годового курса лечения ГЛМ, ЦЗП и АДА с подкожным путем введения достигает 921 228; 926 590 и 942 725 руб. соответственно, в то время как на годовой курс лечения ТЦЗ потребуется 1 020 032 руб., включая 18 200 руб. – стоимость визитов к врачу и проведение инфузий. Самой высокой оказалась стоимость годового курса терапии ИНФ – 1 108 408 руб. за первый год лечения, включая 11 200 руб. – дополнительные затраты на внутривенное введение.

На основании представленных выше данных о годовой стоимости лечения РА ГИБП можно сделать заключение, что при справедливости допущения об отсутствии значимых различий в эффективности и безопасности сравниваемых ГИБП наиболее предпочтительной из сравниваемых альтернатив будет схема лечения, включающая ЭТЦ.

Анализ «упущенных возможностей»

Такой анализа позволяет оценить дополнительные возможности в лечении РА при переводе пациентов на наиболее предпочтительную с фармакоэкономической точки зрения схему лечения. Расчет проводили по формуле:

$$Q = CMR / DC_2, \text{ где}$$

Q – показатель упущенных возможностей;

Ф А Р М А К О Э К О Н О М И К А

Таблица 2. Частота достижения критериев ACR и стоимость курса лечения РА

ГИБП	Частота достижения критериев ACR, %			Стоимость курса лечения, руб.
	ACR20	ACR50	ACR70	
ЭТЦ	63	39	16	626 786
АБЦ	59	33	15	711 550
ГЛМ	63	39	16	921 228
ЦЗП	63	39	16	926 590
АДА	63	39	16	942 725
ТЦЗ	65	44	29	1 020 032
ИНФ	63	39	16	1 108 408

CMR – разница затрат;

DC₂ – прямые затраты при применении наиболее предпочтительной медицинской технологии.

Расчеты показали, что внедрение схемы лечения РА с включением ЭТЦ позволит при том же бюджете системы здравоохранения пролечить в течение года больше больных: на 14% по сравнению с использованием АБЦ, на 48% по сравнению с ГЛМ, на 49% по сравнению с ЦЗП, на 51% по сравнению с АДА и ТЦЗ и на 78% по сравнению с ИНФ без значимых различий в безопасности и эффективности терапии.

Анализ «затраты/эффективность»

Для выявления предпочтительной альтернативы лечения с учетом данных метаанализа G.J. Bergman и соавт. [18], продемонстрировавших различия в эффективности ГИБП, проведен анализ «затраты/эффективность», позволяющий оценить издержки системы здравоохранения на достижение критерия эффективности. Этот анализ позволяет определить, насколько затраты на то или иное вмешательство соответствуют его эффективности, а также выбрать предпочтительную альтернативу, при которой показатель затраты/эффективность будет минимальным. Таким образом, считали, что наиболее предпочтительной с точки зрения системы здравоохранения будет та схема лечения, которая потребует наименьших затрат на достижение ответа по критериям ACR.

Исходными данными для анализа эффективности затрат служили частота достижения ответа по критериям ACR, определенная в метаанализе G.J. Bergman и соавт. [18], а также данные о стоимости 52-недельного курса лечения, представленные в табл. 2.

Результаты анализа эффективности затрат и полученные при его проведении коэффициенты CER, демонстриру-

ющие издержки на достижение критериев ACR, представлены на рис. 1.

Как показано на рис. 1, наименьших затрат на достижение ответа по критериям ACR20 и ACR50 потребует схема лечения, включающая ЭТЦ, а по критериям ACR70 – схема лечения с использованием ТЦЗ, в то время как применение ЭТЦ будет предпочтительнее всех прочих ГИБП. Применение ТЦЗ будет характеризоваться меньшими затратами на достижение каждого случая ответа по критериям ACR70, но общая стоимость такого лечения будет выше, чем терапии ЭТЦ.

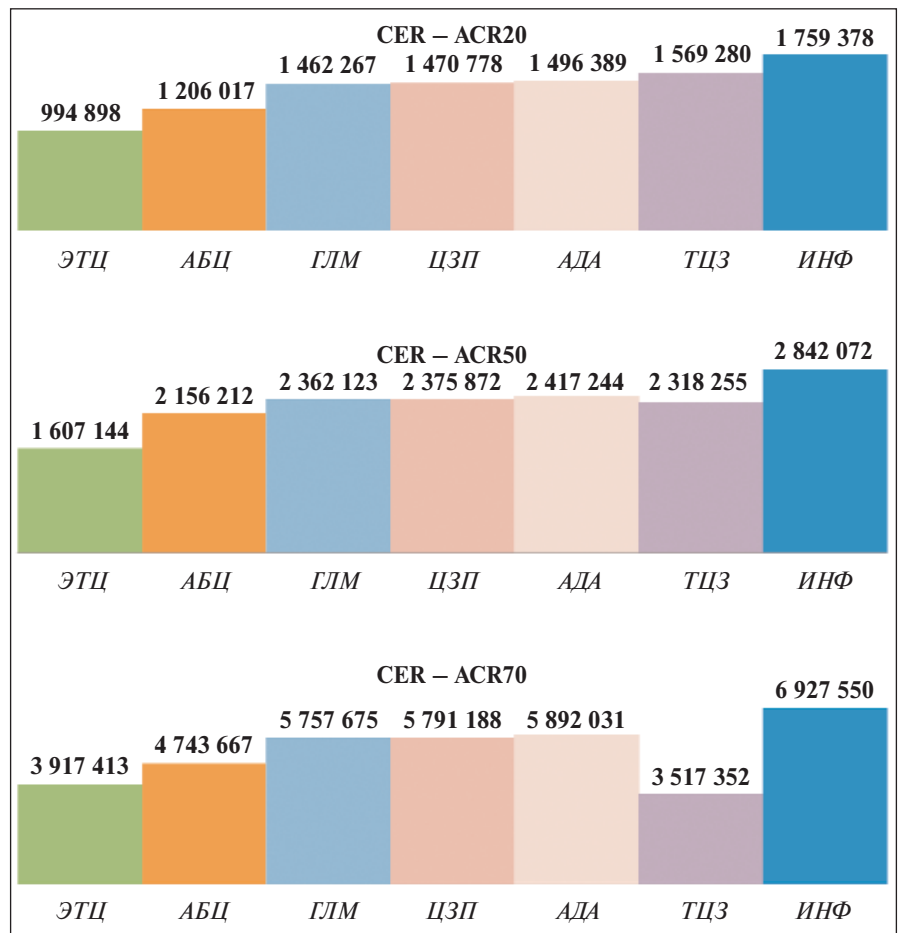


Рис. 1. Коэффициенты «затраты/эффективность» (CER)

Ф А Р М А К О Э К О Н О М И К А

Таблица 3. Число пациентов, достигших критериев ACR в рамках фиксированного бюджета (110 840 800 руб.)

ГИБП	Стоимость курса лечения (52 нед), руб.	Частота ответа ACR20/50/70	Число пациентов	
			в рамках бюджета	достигших ACR20/50/70
ИНФ	1 108 408	0,63/0,39/0,16	100	63/39/16
ТЦЗ	1 020 032	0,65/0,44/0,29	109	70/47/31
АДА	942 725	0,63/0,39/0,16	118	74/45/18
ЦЗП	926 590	0,63/0,39/0,16	120	75/46/19
ГЛМ	921 228	0,63/0,39/0,16	120	75/46/19
АБЦ	711 550	0,59/0,33/0,15	156	91/51/23
ЭТЦ	626 786	0,63/0,39/0,16	177	111/69/28

Важными параметрами наряду с коэффициентом CER в случае более эффективной, но и более дорогостоящей терапии являются дополнительные издержки (инкрементальные затраты) системы здравоохранения на достижение дополнительного преимущества (ответа по критериям ACR70), а также оценка целесообразности этих издержек. В данном случае на лечение ТЦЗ по сравнению с ЭТЦ потребуются дополнительно 3 024 969 руб. на каждый дополнительный случай ответа по критериям ACR70. Данные издержки будут достаточны, чтобы обеспечить годовой курс лечения ЭТЦ 4 пациентам.

Для каждого из сравниваемых ГИБП с учетом данных метаанализа G.J. Bergman и соавт. [18] было оценено число пациентов, достигших критериев ACR в рамках одного и того же бюджета системы здравоохранения, достаточного для годового курса лечения 100 пациентов на фоне самой дорогостоящей из сравниваемых альтернатив – ИНФ (табл. 3).

Из данных табл. 3 видно, что внедрение в схемы лечения ЭТЦ позволит в рамках одного и того же бюджета системы здравоохранения обеспечить на 14–78% пациентов больше, чем на фоне применения других ГИБП, что в свою очередь даст возможность дополнительно достичь критериев ACR у 23–54% пациентов.

На рис. 2 представлено число пациентов, достигших различных критериев ACR в рамках одного бюджета системы здравоохранения. Как видно на этом рисунке, приме-

ние ЭТЦ позволит в рамках фиксированного бюджета обеспечить лечением наибольшее число пациентов, и соответственно, достигнуть наилучших результатов (число пациентов, ответивших на лечение). В данном случае при сравнении ЭТЦ и ТЦЗ наибольшее число пациентов, достигших критериев ACR70, отмечается при применении ТЦЗ, в то же время по числу пациентов, достигших критериев ACR20 и ACR50, схема лечения, включающая ТЦЗ, оказалась наихудшей. Так, на 1 пациента, достигшего ACR70 на фоне терапии ТЦЗ, приходится дополнительно 14 пациентов (8 пациентов, достигших ACR50, и 6 пациентов, достигших ACR20), ответивших на лечение, но не достигших ACR70 при терапии ЭТЦ. Эти данные позволяют предположить, что применение ЭТЦ будет характеризоваться лучшими показателями (сокращение госпитализаций, социальных выплат и иных расходов, связанных с ведением больных РА) и даст возможность обеспечить лечение наибольшему числу пациентов в рамках фиксированного бюджета системы здравоохранения.

Полученные нами коэффициенты эффективности затрат показывают, что применение ЭТЦ для лечения РА является предпочтительным с точки зрения частоты достижения критериев ACR20 и ACR50, а с точки зрения частоты достижения ACR70 минимальным коэффициентом характеризовался ТЦЗ. Однако при использовании ТЦЗ дополнительные затраты по сравнению с терапией ЭТЦ неоправданно высоки – на каждого пациента, достигше-

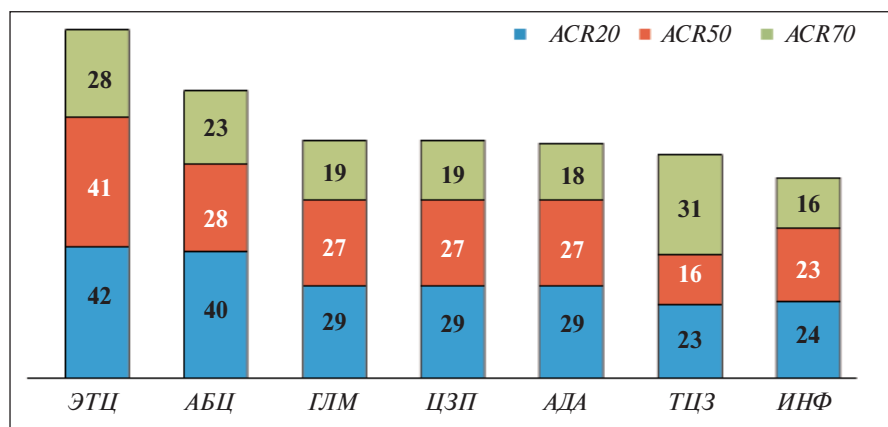


Рис. 2. Число пациентов, ответивших на лечение ГИБП в рамках фиксированного бюджета

го критериев ACR70 на фоне терапии ТЦЗ, в рамках того же бюджета придется дополнительно 8 пациентов, достигших ACR50, и 6 пациентов, достигших ACR20 на фоне терапии ЭТЦ. Таким образом, учитывая весь комплекс фармакоэкономических показателей, несмотря на больший коэффициент затраты/эффективность по критерию ACR70, схема лечения, включающая ЭТЦ, экономически более выгодна.

Анализ чувствительности

Этот многофакторный анализ выполнен для оценки степени достоверности полученных результатов (в какой

степени будут меняться результаты исследования при изменении исходных параметров). За изменяемые параметры приняты стоимость ГИБП, а также стоимость дополнительных процедур для их парентерального введения. С помощью анализа чувствительности определяли, как повлияет изменение стоимости препаратов и медицинских услуг на возможность экономии средств системой здравоохранения при применении схемы лечения РА, включающей ЭТЦ.

Анализа чувствительности продемонстрировал адекватность построенной модели и стабильность полученных данных: при изменении переменных в диапазоне $\pm 13\%$ схема лечения РА, включающая ЭТЦ, сохраняла фармакоэкономическое преимущество с точки зрения минимизации затрат. В то же время с точки зрения эффективности затрат при снижении стоимости ЭТЦ более чем на 10% или увеличении издержек на терапию ТЦЗ на 11% лечение ЭТЦ также становилось более предпочтительным для уменьшения издержек на достижение ответа по критериям ACR70.

Ограничения исследования

Авторы работы осознают определенный недостаток проведенной работы, который не позволяет в полной мере однозначно трактовать полученный результат. Прежде всего, это связано с тем, что результаты метаанализов имеют ограничения в связи с невысокой чувствительностью в оценке различий между препаратами. Практически полное отсутствие опубликованных результатов прямого сравнения препаратов друг с другом на достаточных выборках приводит к необходимости использовать данные метаанализов и принимать положения о сходной эффективности и безопасности ГИБП в рамках клинически допустимых границ признания эквивалентности. Кроме того, в работе учитывалась только годовая перспектива применения препаратов, без учета частоты отказа от применения ГИБП и частоты достижения ремиссии, не требующей продолжения терапии. Очевидно, что для оценки клинико-экономических результатов терапии РА важен го-

ризонт, превышающий 3–5-летнюю перспективу. Вопрос о затратах на развитие нежелательных явлений ввиду представленных в обзоре клинических данных, демонстрирующих отсутствие значимых различий по этому показателю, также не учитывался. Тем не менее о возможности применения представленных допущений свидетельствуют данные, демонстрирующие наименьшую частоту выработки нейтрализующих антител, приводящих к эффекту «выскальзывания» на фоне применения ГИБП ЭТЦ, а также данные о возможности прерывания и возобновления курса лечения без потери эффективности [39–41]. Таким образом, необходимо признать, что проведенные расчеты могут быть весьма полезны для оптимизации затрат на лечение больных РА.

Выводы. Применение ЭТЦ позволяет уменьшить стоимость годового курса лечения каждого больного РА в среднем на 84 764–481 622 руб., значительно увеличить число пациентов, обеспеченных современной терапией без выделения дополнительных ресурсов. Перевод 100 больных РА на схему лечения, включающую ЭТЦ, дает возможность дополнительно пролечить 14–78% пациентов с РА в рамках того же бюджета. Представленные результаты с учетом данных об отсутствии значимых различий в эффективности и безопасности ГИБП, применяемых для лечения РА (Национальные рекомендации по лечению РА, рекомендации EULAR, ряд метаанализов РКИ), позволяют заключить, что схема лечения, включающая ЭТЦ, является наиболее предпочтительной. Аналогичные результаты получены и при анализе эффективности затрат, основанием для которого послужил единственный метаанализ G.J. Bergman и соавт. [18], продемонстрировавший различия в эффективности ГИБП. В данном случае применение ЭТЦ также оказалось наиболее предпочтительным, поскольку позволяет минимизировать издержки системы здравоохранения на достижения ответа по критериям ACR20 и ACR50. Данное преимущество ЭТЦ приведет к максимальному сокращению числа госпитализаций, социальных выплат и иных расходов, связанных с ведением больных РА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Балабанова РМ, Амирджанова ВН, Насонов ЕЛ. Применение генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):10–4. [Balabanova RM, Amirdzhanova VN, Nasonov EL. Use of genetically engineered biological drugs for rheumatoid arthritis in the Russian Federation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):10–4. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1286>.
2. Gomez-Reino JJ, Dasgupta B, Haugeberg G, et al. Mortality rate is reduced in RA patients treated with TNF antagonists. Data from Biobasder. *Ann Rheum Dis*. 2006;65 (Suppl. II):318.
3. Beevor CP, Hull R, Thomas A, et al. Anti TNF therapy reduce emergency health services usage. *Ann Rheum Dis*. 2006;65 (Suppl. II):176.
4. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331.
5. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Nacional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331.]
6. Alonso-Ruiz A, Pijoan JJ, Ansuategui E, et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2008;9:52. DOI: 10.1186/1471-2474-9-52.
7. Aaltonen KJ, Vikki LM, Malmiaara A, et al. Systemic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*. 2012;7(1):e30275. DOI: 10.1371/journal.pone.0030275. Epub 2012 Jan 17.
8. Nam JL, Winthrop KL, Van Vollenhoven, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):976–86. DOI: 10.1136/ard.2009.126573. Epub 2010 May 6.
9. Yazici Y, Moniz Reed D, Rosenblatt L, et al. Number needed to treat (NNT) analysis of randomized controlled trials (RCTS) of biologics in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 (Suppl. 3):583.
10. Nixon RM, Bansback N, Brennan A. Using mixed treatment comparison and meta-regression to perform indirect comparisons to estimate efficacy of biologic treatment in rheumatoid arthritis. *Stat Med*. 2007;26(6):1237–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/sim.2624>.
11. Schmitz S, Adams R, Walsh CD, et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrated differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):225–30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200228. Epub 2011 Sep 29.
12. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *J Rheumatol*. 2006;33(12):2398–4071.
13. Kristensen LE, Christensen R, Biddal H, et al. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized con-

- trolled trials on established rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(6):411–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740701607067>.
13. Wiens A, Venson R, Pharm D, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy.* 2010;30(4):339–53. DOI: [10.1592/phco.30.4.339](http://dx.doi.org/10.1592/phco.30.4.339).
14. Schmitz S, Adams R, Walsh C, et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatment: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):225–30. DOI: [10.1136/annrheumdis-2011-200228](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200228). Epub 2011 Sep 29.
15. Gartlehner G, Thieda P, Morgan LC, et al. Drug class review. Targeted immune modulators. Cecil G sheps center for health services research. Portland (OR): *Oregon Health Science University*; 2009.
16. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD007848. DOI: [10.1002/14651858.CD007848.pub2](http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007848.pub2).
17. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):266–71. DOI: [10.1136/ard.2010.132134](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.132134). Epub 2010 Nov 19.
18. Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(6):425–41. DOI: [10.1016/j.semarthrit.2009.12.002](http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.12.002). Epub 2010 Mar 11.
19. Kristensen LE, Jakobsen AK, Bartels EM, et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systemic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol.* 2010; 40(1):1–7. DOI: [10.3109/03009742.2010.491834](http://dx.doi.org/10.3109/03009742.2010.491834). Epub 2010 Oct 15.
20. Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparison approach. *Pharmacotherapy.* 2011;31(1):39–51. DOI: [10.1592/phco.31.1.39](http://dx.doi.org/10.1592/phco.31.1.39).
21. Roy S, Cifaldi MA. Number needed to treat for biologic therapies in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(Suppl. 3):432.
22. Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alergre-del Rau E, et al. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2012 Jun;37(3):301–7. DOI: [10.1111/j.1365-2710.2011.01292.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2710.2011.01292.x). Epub 2011 Aug 10.
23. Guyot P, Taylor P, Christensen R, et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Research Ther.* 2011;13(6):R204. DOI: [10.1186/ar3537](http://dx.doi.org/10.1186/ar3537). Epub 2011 Dec 12. Review.
24. Turksta E, Ng S-K, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(10):1885–97. DOI: [10.1185/03007995.2011.608655](http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.608655). Epub 2011 Aug 18.
25. Mandema JW, Salinger DH, Baumgartner SW, Gibbs MA. A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(6):828–35. DOI: [10.1038/clpt.2011.256](http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.256). Epub 2011 Nov 2.
26. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: a systemic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295(19):2275–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.19.2275>.
27. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure adjusted pooled analysis of serious adverse events. *Ann Rheum Dis.* 2008;68(7):1136–45. DOI: [10.1136/ard.2008.091025](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.091025). Epub 2008 Aug 27.
28. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD008794. DOI: [10.1002/14651858.CD008794.pub2](http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008794.pub2).
29. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl II):i2–i45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201036>.
30. Nam JL, Wintrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature rewrites informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:976–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126573>.
31. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):163–9. [Nasonov EL, Karateev DE. Use of genetically engineered biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis: general characteristics (a lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):163–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-645>.
32. Tanaka T, Hishitani Y, Ogata A. Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis: comparative effectiveness of tocilizumab with tumor necrosis factor inhibitors. *Biologics: Targets and Therapy.* 2014;8:141–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/BTT.S37509>.
33. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al; ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381(9877):1541–50. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60250-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60250-0).
34. Orme ME, Macgilchrist KS, Mitchell S, et al. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. *Biologics.* 2012;6:429–64.
35. Pierreisnard A, Issa N, Barnetche T, et al. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Joint Bone Spine.* 2013;80(4):386–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.09.023>.
36. Jones G, Darian-Smith E, Kwok M, Winzenberg T. Effect of biologic therapy on radiological progression in rheumatoid arthritis: what does it add to methotrexate? *Biologics.* 2012;6:155–61.
37. Ягудина РИ, Куликов АЮ, Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011;4(1):129. [Yagudina RI, Kulikov AYU, Nguen T. Place of threshold willingness-to-pay of russia among those of other european countries and cis countries. *Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2011;4(1):129. (In Russ.)]
38. Максимова Т, Лушкина Н. Российские пенсионеры и их зарубежные сверстники. Демоскоп weekly. 2010;435–6. Доступ по ссылке: <http://www.demoscope.ru/weekly/2010/0435/tema01.php> [Maksimova T, Lushkina N. Rossiiskie pensionery i ikh zarubezhnye sverstniki [Russian pensioners and their foreign contemporaries]. *Demoskop weekly.* 2010;435–6. Available from: <http://www.demoscope.ru/weekly/2010/0435/tema01.php>]
39. Moots RJ, Haraoui B, Matucci-Cerinic M, et al. Differences in biologic dose-escalation, non-biologic and steroid intensification among three anti-TNF agents: evidence from clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(1):26P34. Epub 2011 Feb 23.
40. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):261–73. DOI: [10.1111/bjd.12654](http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12654).
41. Strohal R, Chimenti S, Vena GA, Girolomoni G. Etanercept provides an effective, safe and flexible short- and long-term treatment regimen for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review of current evidence. *J Dermatolog Treat.* 2013;24(3):199P208. DOI: [10.3109/09546634.2012.713462](http://dx.doi.org/10.3109/09546634.2012.713462). Epub 2012 Nov 10.

Исследование проведено при поддержке компании ООО «Пфайзер».