Modern Rheumatology

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издается с 2007 г.

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
В.Г. Барскова, *д.м.н.*

Ответственный секретарь
О.Н. Егорова, *к.м.н.*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Б.С. Белов, *д.м.н.*
Е.А. Галушко, *д.м.н.*
И.С. Дыдыкина, *к.м.н.*
Д.Е. Каратеев, *д.м.н.*
А.Е. Каратеев, *д.м.н.*
И.П. Никишина, *к.м.н.*
Т.А. Раскина, *д.м.н.*
Н.В. Торопцова, *д.м.н.*
Н.А. Шостак, *д.м.н.*

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

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

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

Executive Secretary
O.N. Egorova, *PhD*

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

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

3'13

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

Адрес редакции:
115093, Москва, Партийный пер.,
д. 1, корп. 58, оф. 20,
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Телефон: (495) 926-78-14
e-mail: info@ima-press.net;
podpiska@ima-press.net

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

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

ПИ № ФС 77-28 869 от 25 июля 2007 г.

Подписной индекс в каталоге «Почта России»: 70678

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

Современная ревматология, 2013, №3, 1–82

Отпечатано в типографии **«Деком»**

Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Е.Л. Насонов

Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний – ингибиция интерлейкина 6 и интерлейкина 17 5

М.М. Костик, Л.С. Снегирева, М.Ф. Дубко, В.В. Масалова, Т.С. Лихачева, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык

Как распознать пациента с аутовоспалительным синдромом: клинико-диагностические алгоритмы 14

Н.А. Шостак

Миалгии: подходы к дифференциальной диагностике, лечение 21

ОБЗОР

Е.В. Удачкина, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов

Роль интерлейкина 6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите 25

Е.А. Асеева, С.К. Соловьев, Е.Л. Насонов

Генно-инженерные биологические препараты в терапии системной красной волчанки 33

О.А. Антелава, Е.Л. Насонов

Фенотипические особенности и клиническая неоднородность антисинтетазного синдрома 41

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Т.А. Раскина, О.А. Пирогова, Ж.А. Пивоварова

Влияние инфликсимаба на качество жизни пациентов с анкилозирующим спондилитом по данным опросника SF-36 47

К.А. Лыткина, Г.П. Арутюнов

Опыт длительного применения цертолизумаба пэгола (симзия) 50

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

Боль – основной компонент качества жизни больных анкилозирующим спондилитом и возможности ее купирования 53

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В.Г. Барскова, С.А. Владимиров, А.Г. Бочкова, Ф.М. Кудаева, А.В. Смирнов, Л.А. Божьева, Е.Л. Насонов

Ревматические проявления эндокринных болезней: болезни скелета при гипопаратиреозе 58

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Т.А. Шелепина

Лечебная гимнастика в комплексной терапии больных ювенильным хроническим артритом 64

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Р.М. Балабанова

Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении 67

В.В. Бадокин

Остеоартроз коленного сустава: клиника, диагностика, лечение 70

О.М. Лесняк

Российский экспертный совет по применению инновационного препарата анаболического действия Форстео® (терипаратид) в лечении тяжелого остеопороза 76

ИНФОРМАЦИЯ 79, 80

ЮБИЛЕЙ 4, 81

C O N T E N T S

LECTURE

E.L. Nasonov

New areas of the pharmacotherapy of rheumatic diseases are inhibition of interleukin-6 and interleukin-17 5

M.M. Kostik, L.S. Snegireva, M.F. Dubko, V.V. Masalova, T.S. Likhacheva, O.V. Kalashnikova, V.G. Chasnyk

How to identify a patient with autoinflammatory syndrome: Clinical and diagnostic algorithms 14

N.A. Shostak

Mialgias: Approaches to differential diagnosis, treatment 21

REVIEW

E.V. Udachkina, D.S. Novikova, T.V. Popkova, E.L. Nasonov

Role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis 25

E.A. Aseeva, S.K. Solovyev, E.L. Nasonov

Genetically engineered biological agents in therapy for systemic lupus erythematosus 33

O.A. Antelava, E.L. Nasonov

The phenotypic features and clinical heterogeneity of antisynthetase syndrome 41

ORIGINAL INVESTIGATIONS

T.A. Raskina, O.A. Pirogova, Zh.A. Pivovarova

Effect of infliximab on quality of life in patients with ankylosing spondylitis according to sf-36 questionnaire data 47

K.A. Lytkina, G.P. Arutyunov

Experience with long-term use of certolizumab pegol (Cimzia) 50

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

Pain is a major component of quality of life in patients with ankylosing spondylitis and the possibilities of its relief 53

CLINICAL OBSERVATIONS

V.G. Barskova, S.A. Vladimirov, A.G. Bochkova, F.M. Kudaeva, A.V. Smirnov, L.A. Bozhyeva, E.L. Nasonov

Rheumatic manifestations of endocrine diseases: skeletal diseases in hypoparathyroidism 58

REHABILITATION

T.A. Shelepina

Therapeutic exercises in the combination therapy of patients with juvenile chronic arthritis 64

PHARMACOTHERAPY

R.M. Balabanova

Osteoarthrosis or osteoarthritis? A current view of the disease and its treatment 67

V.V. Badokin

Knee osteoarthrosis: Clinical presentation, diagnosis, treatment 70

O.M. Lesnyak

The Russian Council of Experts for Use of the Innovative Anabolic Agent Forsteo® (Teriparatide) in the Treatment of Severe Osteoporosis 76

INFORMATION 79, 80

ANNIVERSARY 4, 81

ПОЗДРАВЛЯЕМ!

В сентябре 2013 г. исполнилось 65 лет выдающемуся российскому ревматологу, терапевту, иммунологу и педагогу – директору ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. акад. В.А. Насоновой» РАМН академику РАМН профессору Евгению Львовичу Насонову.

В 1972 г. Е.Л. Насонов окончил I ММИ им. И.М. Сеченова, затем – клиническую ординатуру и аспирантуру в академической группе проф. З.А. Бондарь.

После окончания аспирантуры Евгений Львович работал в ЦНИЛ 4-го Главного Управления при Минздраве СССР, руководил лабораторией клинической иммунологии в Институте клинической кардиологии им. А.П. Мясникова, в настоящее время возглавляет кафедру ревматологии факультета последипломного образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и является директором ФГБУ «Институт ревматологии РАМН им. акад. В.А. Насоновой».

В 1977 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Нарушение гуморального иммунитета при хронических прогрессирующих заболеваниях печени», в 1986 г. – докторскую диссертацию «Циркулирующие иммунные комплексы при заболеваниях внутренних органов».

Научный кругозор академика Е.Л. Насонова чрезвычайно широк – от фундаментальных работ по изучению интимных механизмов развития аутоиммунных заболеваний до клинических исследований новых противоревматических препаратов. Евгений Львович продолжает и развивает направления научных исследований, инициатором которых была академик В.А. Насонова, и проводит огромную организационную работу по сохранению и развитию ревматологической службы в Российской Федерации. Евгений Львович щедро делится своими уникальными знаниями и опытом с практикующими ревматологами, огромное внимание уделяет подготовке кадров врачей-ревматологов на возглавляемой им кафедре и в Институте.

Евгений Львович много сил отдает научной, клинической и общественной работе. Он – главный специалист-ревматолог Минздрава России, президент Ассоциации ревматологов России, председатель ученого совета и диссертационного совета по ревматологии ФГБУ «НИИР им. акад. В.А. Насоновой» РАМН, член редакционных советов многих российских и зарубежных медицинских журналов, главный редактор журнала «Научно-практическая ревматология» и научный руководитель журнала «Современная ревматология», главный редактор газеты «Ревматология».

Коллектив ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, Ассоциация ревматологов России, редакция журнала «Современная ревматология» поздравляют дорогого Евгения Львовича Насонова с 65-летием и желают ему крепкого здоровья, творческих успехов и новых достижений!

ЛЕКЦИЯ

Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний – ингибиция интерлейкина 6 и интерлейкина 17

Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт им. акад. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

В фармакотерапии ревматических заболеваний достигнут значительный прогресс, связанный, в частности, с использованием ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 6 и ИЛ17. ИЛ6 – цитокин, который имеет широкий спектр биологической активности и действует на различные типы клеток. Получены данные о важной роли гиперпродукции ИЛ6 не только при ревматоидном артрите (РА), но и при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (системной красной волчанке – СКВ, системной склеродермии, идиопатических воспалительных миопатиях, гигантоклеточном артериите и др.). Ингибиция ИЛ6, в первую очередь с использованием гуманизированных моноклональных антител к рецепторам ИЛ6 (тоцилизумаб – ТЦЗ), рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений фармакотерапии этих заболеваний. Успешные результаты применения ТЦЗ создали предпосылки для разработки других лекарственных средств, которые в перспективе могут сформировать новый класс генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторы ИЛ6.

Еще одно новое направление в лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний – ингибиция цитокина ИЛ17А, который обеспечивает взаимодействие между врожденным и приобретенным иммунитетом, синтезируется широким спектром иммунокомпетентных клеток, в частности так называемыми Th17-клетками. ИЛ17А задействован в иммунопатогенезе широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, включая РА, псориаз, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, СКВ, а также аллергических заболеваний, трансплантационного иммунитета, ожирения, канцерогенеза и др. Увеличение концентрации ИЛ17А коррелирует с активностью и тяжестью патологического процесса. Патогенетические эффекты ИЛ17 при РА могут быть связаны с его участием в развитии синовиального воспаления и деструкции суставной ткани.

Впервые терапевтическая эффективность ингибиции Th17-клеток и синтеза ИЛ17А при аутоиммунных заболеваниях была косвенно продемонстрирована при псориазе. Это послужило основанием для разработки терапевтических подходов, связанных с прямой ингибицией эффектов ИЛ17 у таких пациентов.

Таким образом, применение ингибиторов ИЛ6 (в первую очередь ТЦЗ), а также, вероятно, ИЛ17 в перспективе позволит достигнуть существенного прогресса в лечении не только РА, но и других тяжелых потенциально смертельных иммуновоспалительных ревматических заболеваний.

***Ключевые слова**: интерлейкин 6, интерлейкин 17, ингибиция, ревматоидный артрит, иммуновоспалительные ревматические заболевания.*

Контакты:** Евгений Львович Насонов **socrat@irramn.ru

***Для ссылки:** Насонов ЕЛ. Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний – ингибиция интерлейкина 6 и интерлейкина 17. Современная ревматология. 2013;(3):5–14.*

[Nasonov EL. New areas of the pharmacotherapy of rheumatic diseases are inhibition of interleukin-6 and interleukin-17. Modern Rheumatology. 2013;(3):5–14.]

New areas of the pharmacotherapy of rheumatic diseases are inhibition of interleukin-6 and interleukin-17

E.L. Nasonov

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Significant progress related particular to the use of interleukin (IL)-6 and IL17 inhibitors has been made in the pharmacotherapy of rheumatic diseases. IL-6 is a cytokine that has a wide range of biological activity and affects different types of cells. There is evidence for the important role of IL-6 hyperproduction not only in rheumatoid arthritis (RA), but also in other immune inflammatory rheumatic diseases (systemic lupus erythematosus (SLE), scleroderma systematica, idiopathic inflammatory myopathies, giant cell arteritis, etc.). IL-6 inhibition primarily with humanized monoclonal antibodies against IL-6 receptors (tocilizumab – TCZ)) is considered as one of the promising areas of pharmacotherapy for these diseases. The successful results of TCZ use have created prerequisites for the design of other medicaments that can form a novel class of IL-6 inhibitors, genetically engineered biological agents, in the future.

There is another new area in the treatment of immune inflammatory rheumatic diseases, which is the inhibition of the cytokine IL17A that provides interaction between innate and acquired immunity and is synthesized by a wide range of immunocompetent cells, the socalled Th17 ones in particular. IL-17A is implicated in the immunopathogenesis of a broad spectrum of immune inflammatory diseases, including RA, psoriasis, psoriatic arthritis, inflammatory bowel diseases, SLE, allergic diseases, transplantation immunity, obesity, carcinogenesis, etc. Elevated IL-17A concentrations correlate with the activity and severity of a pathological process. The pathogenetic effects of IL-17 in RA may be associated with its involvement in the development of synovial inflammation and joint destruction.

The therapeutic efficiency of inhibition of Th17 cells and IL-17A synthesis in autoimmune diseases was first indirectly demonstrated in psoriasis. This provided the basis for the elaboration of therapeutic approaches associated with the direct inhibition of IL-17 effects in these patients.

Thus, the use of IL-6 inhibitors (primarily TCZ) and, probably, IL-17 will make significant progress in the treatment of not only RA, but other severe potentially deadly immune inflammatory rheumatic diseases in the future.

***Key words:** interleukin-6, interleukin-17, inhibition, rheumatoid arthritis, immune inflammatory rheumatic diseases.*

Contact**: Evgeny Lvovich Nasonov **socrat@irramn.ru

Иммуновоспалительные процессы составляют основу патогенеза широкого спектра ревматических болезней у взрослых и детей, включая ревматоидный артрит (РА), ювенильные артриты, спондилиты, а также системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), болезнь Шёгрена, системные васкулиты и др. [1]. В первом десятилетии XXI века в расшифровке механизмов развития и подходов к фармакотерапии этих заболеваний достигнут значительный прогресс [2–4]. Были созданы принципиально новые противовоспалительные средства, объединенные общим термином «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП), применение которых благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза этих заболеваний позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии. К ним относятся моноклональные антитела (мАТ) к определенным детерминантам иммунокомпетентных клеток, или «провоспалительным» цитокинам, и гибридные белковые молекулы, ингибирующие активность цитокинов или взаимодействие Т- и В-лимфоцитов. В настоящее время ГИБП – это класс препаратов, известных как: ингибиторы фактора некроза опухоли α – ФНОα (этанерцепт – ЭТЦ, инфликсимаб – ИНФ, адалимумаб – АДА, голимумаб – ГЛМ и цертолизумаб – ЦЗП); ингибитор рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6 (тоцилизумаб – ТЦЗ); анти-В-клеточный препарат (ритуксимаб – РТМ); блокатор активации Т-лимфоцитов (абатацепт – АБЦ). Однако, несмотря на более высокую эффективность комбинированной терапии ГИБП и стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ), менее чем у половины пациентов с РА удается достигнуть значимого клинического эффекта и крайне редко – стойкой ремиссии. Данные клинических исследований свидетельствуют о более низкой эффективности ГИБП в реальной клинической практике по сравнению с результатами рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ). Это послужило основанием для разработки новых подходов к лечению, направленных на блокаду других звеньев иммунопатогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний.

Ингибиция ИЛ6

В последние годы особое внимание привлечено к ИЛ6 [5, 6] – гликопептиду с молекулярной массой 26 кДа, состоящему из 212 аминокислот и четырех α-спиральных пучков. Напомним, что ИЛ6 относится к семейству ИЛ6-цитокинов, другими представителями которого являются ИЛ11, ИЛ27, ИЛ31 и др. Биологическая активность ИЛ6 связана с его способностью активировать гены-мишени, участвующие в процессах дифференцировки, выживаемости, апоптоза и пролиферации клеток. ИЛ6 – мультифункциональный цитокин, продуцируемый различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, моноциты, фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки, клетки трофобласта, опухолевые клетки и др. Индукторами синтеза ИЛ6 служат ИЛ1, ИЛ2, ФНОα, интерферон (ИФН) и колониестимулирующие факторы, ингибиторами – ИЛ4, ИЛ10 и ИЛ13. ИЛ6 имеет широкий спектр биологической активности и действует на различные типы клеток. Сигнал от ИЛ6 опосредуется через уникальную систему ИЛ6-рецептора (ИЛ6Р), состоящего из двух функциональных мембранных протеинов: 80 кДа лиганд-связывающей цепи (мембранный ИЛ6-рецептор – мИЛ6Р, ИЛ6Рα-цепь, CD126) и 130 кДа не связывающей лиганд цепи, передающей сигнал (гликопротеин 130, gp130, ИЛ6Рβ-цепь, CD130). мИЛ6Р экспрессируется только на некоторых клетках (гепатоцитах, моноцитах/макрофагах, нейтрофилах и небольшом количестве лимфоцитов), gp130 – практически на всех клетках. В клетках с достаточным количеством мИЛ6Р происходит связывание ИЛ6 с этим рецептором, после чего комплекс ИЛ6/ИЛ6Р индуцирует гомодимеризацию молекул gp130 с формированием высокоаффинного функционального гексамерного рецепторного комплекса, образованного двумя тримерами, состоящими из ИЛ6, ИЛ6Р и gp130. Димеризация gp130 приводит к активации gp130-связанной киназы JAK (Janus family tyrosine kinase) 1. В клетках, которые не экспрессируют достаточное количество мИЛ6Р, передача сигнала от ИЛ6 (транссигнализация) индуцируется комплексом ИЛ6 с растворимой формой ИЛ6Р (ИЛ6/рИЛ6Р) при его взаимодействии с мембранным gp130. рИЛ6Р образуется за счет высвобождения мИЛ6Р с мембраны клеток и альтернативного сплайсинга мРНК. Многообразные системные и локальные эффекты ИЛ6 определяют важную роль этого цитокина в патогенезе РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Неудивительно, что ингибиция ИЛ6, в первую очередь с использованием гуманизированных мАТ к рецепторам ИЛ6 – ТЦЗ (зарегистрирован для лечения РА), рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений фармакотерапии этих заболеваний (табл. 1). Успешные результаты применения этого препарата создали предпосылки для разработки других лекарственных средств, которые в перспективе могут сформировать новый класс ГИБП – ингибиторы ИЛ6 [6] (табл. 2). Можно полагать, что развитие этого направления будет не менее важным достижением фармакотерапии воспалительных заболеваний, чем создание ингибиторов ФНОα.

Тоцилизумаб (ТЦЗ) представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG1), которые, связываясь с мИЛ6Р и рИЛ6Р, ингибируют оба сигнальных пути ИЛ6-зависимой клеточной активации. В настоящее время завершено 7 широкомасштабных РПКИ, в которых продемонстрирована эффективность ТЦЗ у пациентов с тяжелым РА, резистентным к МТ и другим БПВП, ингибиторам ФНОα (RADIATE), а также у пациентов, не получавших МТ [3]. В целом эффективность терапии по критерию ACR20 (первичная конечная точка) варьировала от 70 до 50%. По критериям ACR50 и ACR70 (вторичные конечные точки) эффективность составила 40 и 20% соответственно, а ремиссия (DAS28) имела место примерно у трети пациентов. Примечательно, что положительный эффект терапии (критерии EULAR, ACR20 и ACR50) отмечался уже через 1 (исследование ROSE) и 2–4 нед после 1-й инфузии ТЦЗ. Обращает на себя внимание быстрое и стойкое улучшение индексов, отражающих качество жизни (КЖ) и функциональную активность пациентов (HAQ, FACIT), и лабораторных показателей (снижение СОЭ и уровня СРБ и увеличение концентрации гемоглобина) воспалительной активности, замедление прогрессирования деструкции суставов. При этом ТЦЗ (в комбинации с МТ) подавляет прогрессирование деструкции суставов независимо от влияния на клиническую активность болезни. Данные исследования AMBITION [7], в

Таблица **1**. *Применение ТЦЗ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях по зарегистрированным и незарегистрированным показаниям*

Заболевание	Статус	Эффективность
РА	Регистрация	+
Системный ЮРА	Регистрация	+
СКВ	I фаза, описание случаев	+/–
ССД	Описание случаев	+/– (эффективен при артрите, но не при поражении кожи)
Полимиозит	Описание случаев	+
Гигантоклеточный артериит	Открытые исследования, описание случаев	+
Артериит Такаясу	Описание случаев	+/–
Криоглобулинемический васкулит	Описание случаев	+
Ревматоидный васкулит	Описание случаев	+
Ревматическая полимиалгия	Описание случаев	+
Рецидивирующий полихондрит	Описание случаев	+
Болезнь Стилла у взрослых	Открытые исследования, описание случаев	+
Амилоидоз А	Описание случаев	+
Псориатический артрит	Описание случаев	+/–
Спондилит	РПКИ (BUILDER-1, BUILDER-2); наблюдательные исследования, описание случаев	+/– (неэффективен при поражении позвоночника; эффективен при периферическом артрите)
Болезнь Бехчета	Описание случаев	+/–
Подагра	Описание случаев	+

которое вошли пациенты, не получавшие МТ и другие БПВП, свидетельствуют о более высокой эффективности монотерапии ТЦЗ по сравнению с монотерапией МТ. Высокая эффективность и приемлемая безопасность терапии ТЦЗ в комбинации с БПВП и в виде монотерапии подтверждена при метаанализе РПКИ [8–10]. Таким образом, ТЦЗ является эффективным ГИБП, оказывающим быстрый положительный эффект в отношении широкого спектра клинических проявлений и лабораторных нарушений при РА. Его применение может иметь значение с точки зрения персонификации терапии РА, улучшения приверженности пациентов лечению [11].

• Показаниями для назначения ТЦЗ является РА умеренно высокой/высокой активности, несмотря на лечение ингибиторами ФНОα или БПВП (уровень доказательности А).

• ТЦЗ следует назначать в комбинации с МТ или в виде монотерапии (при наличии противопоказаний или плохой переносимости МТ; уровень доказательности А).

Таблица **2**. *Спектр препаратов, ингибирующих ИЛ6*

Препарат	Компания	Характеристика	Мишень	Клинические испытания
ТЦЗ	Hoffmann-La Roche	Гуманизированные мАТ	ИЛ6Р	Регистрация при РА и ЮРА (см. табл. 1)
CNTO136 (Sirukumab)	Centocor	Гуманизированные мАТ	ИЛ6	РА, кожная волчанка, СКВ
CAP (REGN-88, Sarilumab)	Sanofi-Aventis	Человеческие мАТ	ИЛ6Р	РА, спондилит
ALD518/BMS-945429 (Clazakizumab)	BMS	Человеческие мАТ	ИЛ6	РА, спондилит, кахексия
ОЛО (CD6038, Olokizumab)	UCB/Р-Фарм	Гуманизированные мАТ	ИЛ6	РА
C326	Avidia	Авимерный белок	ИЛ6	Болезнь Крона

• ТЦЗ уменьшает выраженность клинических симптомов у пациентов с активным РА, неадекватно отвечающих на ингибиторы ФНОα и БПВП (уровень доказательности А).

• ТЦЗ подавляет прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенологического исследования у пациентов с неадекватным эффектом МТ, других БПВП (уровень доказательности А).

• ТЦЗ вводят внутривенно в дозе 4 или 8 мг/кг, ежемесячно.

При монотерапии доза ТЦЗ 4 мг/кг менее эффективна, чем 8 мг/кг (уровень доказательности A/D).

• Клинический и лабораторный эффект (снижение уровня СРБ и увеличение концентрации гемоглобина) развивается через 2–4 нед, максимальный эффект – к концу 24-й недели.

• При недостаточной эффективности ТЗЦ (отсутствие низкой активности заболевания через 6 мес или выраженного снижения активности через 3 мес) целесообразно прервать лечение этим препаратом и назначить другую терапию (уровень доказательности D).

Учитывая отсутствие данных о более высокой эффективности и лучшей переносимости ТЦЗ по сравнению с другими ГИБП, дополнительными показаниями для его назначения в качестве первого ГИБП могут быть следующие:

• выраженные конституциональные проявления (боль во многих суставах, длительная утренняя скованность, слабость, похудание, бессонница, лихорадка) и лабораторные нарушения (увеличение уровня СРБ>100 мг/л, тяжелая анемия хронического воспаления, выявление амилоидных отложений);

• непереносимость МТ (в виде монотерапии) и противопоказания для назначения ингибиторов ФНОα, РТМ и АБЦ.

BMS-945429 (ранее известные как ADL518) – агликозилированные гуманизированные мАТ к ИЛ6, которые предотвращают взаимодействие и сигнализацию ИЛ6 посредством ИЛ6Р. Антитела получают с помощью дрожжевых клеток, они имеют относительно длительный период полужизни (около 30 дней). Недавно проведено исследование II фазы, в которое включено 112 пациентов с неадекватным ответом на МТ. В зависимости от дозы препарата пациенты были рандомизированы на 3 группы: 80; 160 и 320 мг и плацебо (ПЛ). Через 12 нед эффект (ACR20) в основной группе был достоверно выше – 81% (80 мг), 71% (160 мг) и 82% (320 мг), чем в группе ПЛ – 27% (p<0,001 для всех случаев). Частота ремиссии (DAS28<2,6) составила в сравниваемых группах 14; 28 и 44%. Кроме того, в группах, получавших препарат, отмечена достоверная положительная динамика показателей, отражающих КЖ. Лечение препаратом, как и ожидалось, ассоциировалось с повышением уровня печеночных ферментов, что связывают с гепатопротективным действием ИЛ6, а также увеличением уровня сывороточного холестерина. В настоящее время проводится исследование II фазы, в которое включают пациентов с активным РА, несмотря на лечение МТ. Целью исследования является сравнение эффективности и безопасности BMS-945429 и АДА.

Сарилумаб (Sarilumab, SAR15319/1REG – CAP) – человеческие мАТ к α-субъединице ИЛ6Р, которые вводятся подкожно. Согласно результатам исследования I фазы, у пациентов с РА (n=107), резистентных к МТ, введение антител приводило к быстрой супрессии биомаркеров воспалительной активности. В настоящее время опубликованы предварительные результаты исследования IIb фазы (MOBILITY). В исследование включено 306 пациентов, которые были рандомизированы на 6 групп: САР 100 и 150 мг 1 раз в неделю, САР 100 и 150 мг 1 раз в 2 нед и САР 200 мг 1 раз в 2 нед в комбинации с МТ и ПЛ + МТ. Через 12 нед эффект (ACR20) отмечен у 49% пациентов, получавших самую низкую дозу препарата, и у 72% больных, леченных высокой дозой препарата, в то время как эффект в группе ПЛ составил 46,2% (p=0,02). Планируется РПКИ II фазы с активным контролем (ГЛМ), в которое будут включены пациенты с активным РА и недостаточным эффектов МТ и 2 ингибиторов ФНОα, а также открытая фаза (5 лет) 2 предыдущих исследований (ABILITY). Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) в исследовании MOBILITY были нетяжелые инфекции, нейтропения, нарушение функции печени. Частота тяжелых побочных эффектов на фоне лечения САР не отличалась от таковой в контроле.

Сирукумаб (Sirukumab, CNTO136) – человеческие мАТ к растворимому ИЛ6 (подкожное введение), связываются с ИЛ6 с высокой авидностью и блокируют его биологические эффекты. В РПКИ II фазы вошло 36 пациентов с активным РА, несмотря на лечение МТ. Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе (12 нед) пациенты получали препарат в дозе 100 мг 1 раз в 2 нед или ПЛ. Через 12 нед снижение DAS28 составило в основной группе 1,66, а в группе ПЛ – 0,65 (p=0,001). У значительно большего число пациентов, получавших сирукумаб, имели место хороший (44%) и умеренный (38%) эффект по критериям EULAR (DAS28 – СРБ) по сравнению с группой ПЛ (21 и 11% соответственно; p=0,015), а также улучшение показателей, входящих в критерии ACR (p<0,05), за исключением выраженности боли по мнению пациента и длительности утренней скованности (p>0,05). II фаза этого исследования связана с оценкой наиболее эффективной дозы препарата (25; 50 или 100 мг 1 раз в 4 нед). Согласно промежуточному анализу, НР терапии включали развитие гиперхолестеринемии, бессимптомной нейтропении (3-й класс), увеличение уровня печеночных ферментов. В группе, получавшей сирукумаб, 2 пациента выбыли из исследования из-за развития стафилококковой инфекции и пневмонии, а в группе ПЛ – 1 пациент из-за отсутствия эффекта.

Олокизумаб (Olokizumab, CD6038 – ОЛО) – высокоафинные мАТ к ИЛ6, блокируют финальный этап сборки комплекса ИЛ6 и ИЛ6Р. Препарат предназначен для подкожного введения. В РПКИ II фазы показаны быстрое снижение концентрации СРБ у пациентов с активным РА, несмотря на лечение МТ и ингибиторами ФНОα, после однократной инфузии препарата (внутривенно и подкожно), а также положительная динамика клинических показателей, сходная с отмечавшейся на фоне лечения ТЦЗ. Планируется еще 2 исследования II фазы. Первое из них представляет собой открытое исследование (5 лет), касающееся оценки эффективности и безопасности подкожной формы препарата у пациентов с активным РА, несмотря на лечение МТ. Второе исследование посвящено сравнению ОЛО и ТЦЗ у пациентов с активным РА, несмотря на лечение МТ, и предшествующей неэффективностью ингибиторов ФНОα.

В последние годы получены данные о важной роли гиперпродукции ИЛ6 не только при РА, но и при широком круге других ***иммуновоспалительных ревматических заболеваний***. По данным экспериментальных исследований, блокада ИЛ6 подавляет или замедляет прогрессирование патологического процесса у мышей со спонтанно развиваю-

щимся волчаночоподобным заболеванием, ССД, миозитом, индуцированным С-пептидом и др. Это послужило основанием для изучения эффективности ингибиторов ИЛ6 (в первую очередь ТЦЗ) при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях по незарегистрированным (off-label) показаниям (см. табл. 1) и планирования РПКИ.

СКВ – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра аутоантител, в развитии которого в последние годы обсуждается значение активации Th17-клеток и продуктов генов ИФН типа I и ИЛ6 [11]. У пациентов с СКВ отмечено увеличение концентрации ИЛ6 в крови, мочевой экскреции ИЛ6 (при волчаночном нефрите), содержания ИЛ6 в спинномозговой жидкости при поражении ЦНС, а также числа мононуклеарных клеток, синтезирующих ИЛ6. При этом блокада синтеза ИЛ6 ассоциируется со снижением концентрации антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК). Данные открытого исследования ТЦЗ (2; 4 и 8 мг/кг каждые 2 нед в течение 12 нед) при СКВ (n=16) свидетельствуют о положительной динамике индекса активности СКВ (SELENA–SLEDAI) у 8 пациентов, коррелирующей со снижением концентрации анти-дсДНК. Кроме того, через 6 нед отмечено снижение уровня патогенных плазматических клеток (Cd38 highCD19lowIgDnegative).

ССД – заболевание соединительной ткани, характеризующееся развитием фиброза кожи, васкулопатии и широкого спектра иммунных нарушений [12]. ИЛ6 рассматривается как один из наиболее важных «патогенных» цитокинов при ССД [13, 14]. У пациентов, страдающих этим заболеванием, отмечено увеличение уровня ИЛ6 в сыворотке и кожных биоптатах. При этом концентрация ИЛ6 положительно коррелирует с активностью ССД, диффузным поражением кожи и отрицательно – с функцией легких и заживлением дигитальных язв. Фибробласты кожи при ССД синтезируют избыточное количество ИЛ6 и экспрессируют ИЛ6-ген (коррелирует с синтезом коллагена), а ИЛ1, тромбоцитарный фактор роста (ТФР) и ФНОα индуцируют синтез ИЛ6 фибробластами. Кроме того, эндогенный ИЛ1, синтезирующийся фибробластами, у пациентов с ССД индуцирует продукцию ИЛ6, ТФР и проколлагена типа I. Т-клетки, В-клетки, тучные клетки, базофилы и эозинофилы стимулируют синтез ИЛ6 (а также ИЛ8, межклеточной молекулы адгезии 1, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 и RANTES) фибробластами (посредством взаимодействия CD154/CD40). Периферические мононуклеарные клетки, Т-клетки и естественные клетки у таких пациентов синтезируют избыточное количество ИЛ6. Увеличение концентрации рИЛ6Р коррелирует со снижением диффузионной способности легких и фиксированной жизненной емкости легких, а уровня ИЛ6 в сыворотке – с активацией нейтрофилов (экспрессируют ИЛ6Р), индуцирующих апоптоз эндотелиальных клеток и разрушение клеточного матрикса. Предварительные результаты свидетельствуют об определенной эффективности ТЦЗ в отношении поражения кожи (уменьшение модифицированного счета Rodnan). Однако, по другим данным, ТЦЗ уменьшает выраженность артрита, но не оказывает существенного влияния на выраженность кожного синдрома.

Идиопатические воспалительные миопатии – гетерогенная группа заболеваний, общим клиническим проявлением которых является прогрессирующая симметричная мышечная слабость [15]. К ним относятся полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ) и миозит с включениями. Полагают, что ИЛ6 играет важную роль в иммунопатогенезе мышечной патологии при этих заболеваниях [16]. При ПМ и ДМ отмечено увеличение концентрации ИЛ6 в сыворотке и локальной экспрессии ИЛ6 в пораженных мышечных волокнах. Установлено также, что ИЛ6 вызывает индукцию цитотоксических Т-лимфоцитов, участвующих в развитии мышечного воспаления. Дефицит ИЛ6 препятствует развитию мышечной патологии при экспериментальном миозите, индуцированном миозином. Введение мАТ к ИЛ6Р предотвращает развитие и уменьшает симптомы мышечной патологии при экспериментальном миозите, индуцированном С-белком. Предварительные данные свидетельствуют о снижение концентрации мышечных ферментов и уменьшении воспалительной инфильтрации мышц по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) на фоне введения ТЦЗ.

Имеются многочисленные данные об участии ИЛ6 в развитии артериита Такаясу и гигантоклеточного артериита (ГКА). Как полагают, это может быть связано с ИЛ6-зависимой дифференцировкой Th17-клеток, участвующих в поражении сосудистой стенки при этих заболеваниях. В то же время у некоторых пациентов с ГКА ИЛ6 может обладать определенным ангиопротективным эффектом. Таким образом, место ингибиторов ИЛ6 в лечении васкулитов крупных сосудов требует дальнейшего изучения. ИЛ6 рассматривается как важный провоспалительный медиатор при других системных васкулитах (узелковый полиартериит, системный васкулит, связанный с антинейрофильными цитоплазматическими антителами). Однако данные, касающиеся применения ингибиторов ИЛ6 при этой патологии, отсутствуют.

Ингибиция ИЛ17А

Новое направление в лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний связано с ингибицией ИЛ17А. По современным представлениям, центральное место в инициировании, регуляции и поддержании разнообразия иммунного ответа играют CD4+ Т-(хелперные) клетки (Th). Образование Th-клеток связано со стимуляцией наивных Т-клеток посредством Т-клеточных рецепторов, костимуляторных молекул и цитокинов, образующихся в процессе врожденного иммунного ответа. До недавнего времени превалировала концепция о существовании двух популяций Th-клеток: Th1-клетки, активированные ИЛ12, синтезируют ИФНγ и опосредуют клеточные иммунные реакции, в то время как Th2-клетки секретируют ИЛ4, ИЛ5 и ИЛ13 и опосредуют гуморальные иммунные реакции [17]. Однако в настоящее время доказано существование еще одной субпопуляция Th-клеток, так называемых Th17-клеток, которые синтезируют широкий спектр цитокинов, в первую очередь ИЛ17А, ИЛ17F, ИЛ21 и ИЛ22. Установлено, что Th17-клетки играют фундаментальную роль в иммунопатогенезе широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, включая РА, псориаз, псориатический артрит (ПсА), воспалительные заболевания кишечника, СКВ, а также аллергических заболеваний, трансплантационного иммунитета, ожирения, канцерогенеза и др. [17–24]. В то же время ИЛ17 выполняет важную физиологическую функцию, участвуя в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций.

ИЛ17А – димерный гликопротеин (15 кДа), состоит из 155 аминокислот, обеспечивает взаимодействие между врож-

денным и приобретенным иммунитетом. Он является представителем структурно близких цитокинов (ИЛ17А→ИЛ17А), среди которых ИЛ17F имеет 50% гомологию с ИЛ17А. В кровяном русле ИЛ17А циркулирует в виде гомодимера, состоящего из двух цепей ИЛ17А, или гетеродимера, включающего ИЛ17F. ИЛ17А и ИЛ17А/F связываются с рецепторным комплексом, состоящим из субъединиц ИЛ17-рецептора А-типа (ИЛ17РА) и ИЛ17 С-типа (ИЛ17РС). Эта система рецепторов открыта относительно недавно и опосредует сигнализацию посредством особого пути, связанного с активацией Act1 (также известной как CIKS – Connection to IKK and SAPK/JNK), регулирующей продукцию иммунных медиаторов, ассоциирующихся с врожденным иммунитетом: ИЛ1, ИЛ6, ФНО и ИЛ8. Установлено, что ИЛ17А синтезируется широким спектром иммунокомпетентных клеток, включая тучные клетки, нейтрофилы, дендритные клетки, γδ-Т-клетки, макрофаги, естественные киллерные клетки. Мишенями для ИЛ17А, а также других Th17-цитокинов (ИЛ17F, ИЛ21, ИЛ22, CCL20) являются клетки, экспрессирующие ИЛ17Р, включая кератиноциты, синовиоциты, фибробласты, эпителиальные клетки. Активация этих клеток индуцирует синтез цитокинов, усиливающих рекрутирование Th17-клеток (и нейтрофилов) в зону воспаления. В регуляции образования и активации Th17-клеток особую роль играют члены семейства ИЛ12-цитокинов – ИЛ12 и ИЛ23. Эти цитокины представляют собой гетеродимеры, имеющие общую субъединицу: β-цепь р40. ИЛ12 и ИЛ23 регулируют поляризацию иммунного ответа Th1- и Th17-клеток соответственно. При этом ИЛ23 «стабилизирует» фенотип Th17-клеток и индуцирует синтез ИЛ17. Примечательно, что полиморфизм генов, кодирующих ИЛ12р40 и ИЛ23Р, ассоциируется с развитием псориаза, воспалительных заболеваний кишечника и спондилитов. Наряду с этими цитокинами в формировании Th17 (по крайней мере, у мышей) важную роль играют ИЛ6, а также ТФРβ и ИЛ1. Наряду с ИЛ17А, Th17-клетки синтезируют ИЛ22, ИЛ26, хемокиновый лиганд 20 и экспрессируют хемокиновые рецепторы (CCR4, CCR6).

Проведено большое число исследований, убедительно свидетельствующих о важной роли ИЛ17А в иммунопатогенезе РА и других воспалительных заболеваний суставов, которые суммированы в серии обзоров [25–28]. Результаты, полученные в экспериментальных исследованиях, подтверждаются клинико-лабораторными данными. По сведениям ряда авторов, в сыворотке и синовиальной жидкости у больных РА концентрация ИЛ17А существенно выше, чем у пациентов с отеоартрозом и в контроле. При этом увеличение концентрации ИЛ17А коррелирует с активностью и тяжестью патологического процесса, в частности с гиперпродукцией антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), DAS28, концентрацией СРБ и длительностью заболевания. По другим данным, при развернутом РА отмечено увеличение содержания Th17 в синовиальной ткани, но не в кровяном русле. При раннем РА их уровень не коррелирует с ревматоидным фактором (РФ), АЦЦП и значением индекса DAS28. В недавних исследованиях было показано, что на фоне лечения ингибиторами ФНОα у ответивших на терапию наблюдается достоверное снижение концентрации ИЛ17А и циркулирующих Th17-клеток в периферической крови. Напротив, у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНОα, отмечено увеличение концентрации Th17 и ИЛ17А, несмотря на снижение уровня самого ФНОα. При этом высокий базальный уровень ИЛ17 (⩾40 пг/мл) оказался единственным независимым предиктором резистентности к лечению ингибиторами ФНОα. По данным другого исследования, лечение ингибиторами ФНОα ассоциируется с увеличением числа Th17-клеток. Отсутствие ответа на лечение ингибиторами ФНОα сопровождалось увеличением уровня р40 (субъединица ИЛ12 и ИЛ23), а также тенденцией к более выраженной продукции ИЛ17 *ex vivo* периферическими мононуклеарными клетками, выделенными из крови больных РА. Кроме того, высокий базальный уровень Th17-клеток ассоциировался с отсутствием положительной динамики индекса DAS28.

Патогенетические эффекты ИЛ17 при РА могут быть связаны с его участием в развитии синовиального воспаления и деструкции суставной ткани. Наряду с усилением экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов ИЛ17А стимулирует синтез матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, 2, 9, 13, а также дифференцировку остеокластов за счет активации синтеза RANKL (receptor activator of nuclear factor B ligand) или экспрессии RANKL на предшественниках остеокластов. Другой механизм может быть связан с регуляцией TWEAK (TNF-like weal inducer of apoptosis) – представителя суперсемейства ФНО, участвующих в развитии воспаления и деструкции суставов при РА. При РА отмечено увеличение концентрации TWEAK в сыворотке и синовиальной жидкости. Установлено, что TWEAK действует синергично с ИЛ23 и ИЛ21 в индукции дифференцировки Th17-клеток и синтеза ИЛ17А. Этот эффект ингибируется при блокировании рецепторов TWEAK. При этом ИЛ17А-позитивные Th17-клетки экспрессируют рецепторы TWEAK. Недавно появились данные о том, что основным источником ИЛ17А в синовиальной ткани являются не Th17-клетки, а тучные клетки. Однако патогенетическое значение синтеза ИЛ17А тучными клетками в развитии РА требует дальнейшего изучения.

Впервые терапевтическая эффективность ингибиции Th17-клеток и синтеза ИЛ17А при аутоиммунных заболеваниях была косвенно продемонстрирована у пациентов с псориазом, получавших лечение препаратом устекинумаб (мАТ к ИЛ12/ИЛ23) [29]. Однако, поскольку эти антитела ингибируют не только Th17-, но и Th1-тип иммунного ответа, клиническое значение подавления активации именно Th17-клеток оставалось недоказанным. Это послужило основанием для разработки терапевтических подходов, связанных с прямой ингибицией эффектов ИЛ17 при иммуновоспалительных заболеваниях [30, 31] (табл. 3).

Секукинумаб (Secukinumab – СЕК) – полностью человеческие IgG1 мАТ, которые связываются с высокой аффинностью с ВК17F человека и нейтрализуют активность этого цитокина [32, 33]. Препарат предназначен для подкожного введения, хотя эффективность внутривенных инфузий также является предметом исследований. В первое исследование СЕК при РА было включено 52 пациента с высокой активностью заболевания, несмотря на лечение МТ. Пациенты были рандомизированы на несколько групп: ПЛ и 2 внутривенные инфузии СЕК (10 мг/кг) с промежутком в 3 нед. Продолжительность наблюдения – 16 нед. Согласно предварительному расчету, достоверные различия в эффективности между СЕК и ПЛ (ACR20) достигались при $p<0,20$. Через 6 нед эффект терапии (ACR20) составил 27% в группе ПЛ и 46% в группе СЕК ($p=0,12$). Положительный эффект СЕК развивался бы-

Таблица **3**. *Моноклональные антитела, ингибирующие ИЛ17-зависимые иммуновоспалительные реакции*

Антитело	Компания	Характеристика	Клинические испытания
СЕК (Secukinumab, AIN457)	Novartis	Полностью человеческие IgG1-мАТ к ИЛ17А	III фазы при псориазе, ПсА, РА, АС, II фазы при хроническом неинфекционном увеите
ИКС (Ixekizumab, LY2439821)	Eli Lilly	Гуманизированные модифицированные IgG4-мАТ к ИЛ17А	II фазы при псориазе, II фазы при РА, I фазы при ПсА
БРО (Brodalimumab, AMG 827)	Amgen/AstraZeneca	Полностью человеческие IgG2-мАТ к ИЛ17Р	II фазы при псориазе, РА, ПсА, астме
Ustekinumab (Stelara)	Centocor	Полностью человеческие IgG1-мАТ к р40-субъединице ИЛ12/23	Зарегистрирован для лечения псориаза. III фазы при болезни Крона, ПсА, II фазы при АС, саркоидозе, циррозе печени
CNTO1959	Johnson&Johnson	Полностью человеческие мАТ к р19-субъединице ИЛ23	II фазы при псориазе
MK-3222 (SCH900222)	Merck	Гуманизированные мАТ к р19-субъединице ИЛ23	II фазы при псориазе
AMG139	Amgen/AstraZeneka	Полностью человеческие мАТ к ИЛ23	II фазы при болезни Крона, псориазе
RG4943	Roche	Гуманизированные мАТ к ИЛ17А	I фазы
NI-1401 (RG7624)	Genentech.Roche	Полностью человеческие мАТ к ИЛ17F и ИЛ17А	I фазы
SCH900117	Merck	Гуманизированные мАТ к ИЛ17А	I фазы

Примечание. АС – анкилозирующий спондилит.

стро. Через 4 нед эффект по ACR20 имел место у 50% пациентов, получавших СЕК, и у 31% – ПЛ (p=0,013), и сохранялся в течение 16 нед (54 против 31%; p=0,08). Сходные данные получены в отношении динамики индекса DAS28 (p=0,16) и СРБ (p=0,001). При анализе ROC-кривой СЕК был эффективнее ПЛ по ACR20 (p=0,01), индексу DAS28 (p=0,03) и динамике СРБ (p=0,002). Общая частота НР была сходной (81% на фоне СЕК и 65% на фоне ПЛ). Тяжелых НР не отмечено. Вскоре было проведено многоцентровое РПКИ II фазы, в которое было включено 273 пациента с активным РА, несмотря на прием стабильной дозы МТ (7,5–25,0 мг/нед). Пациенты были рандомизированы на несколько групп: ПЛ, СЕК 25; 75; 150 и 300 мг каждые 4 нед. Допускалось лечение глюкокортикоидами (доза <10 мг/сут). Первичной конечной точкой был эффект по ACR20 через 16 нед на фоне введения препарата по сравнению с ПЛ. Хотя эффективность терапии в сравниваемых группах статистически не различалась, первичной конечной точки достигло большее число пациентов, получавших высокую дозу СЕК, чем ПЛ. Эффект по ACR20 имел место у 34; 47; 47 и 54% пациентов, получавших СЕК в дозе 25; 75; 150 и 300 мг соответственно, а в группе ПЛ – у 36% пациентов. В то же время по динамике индекса DAS28-СРБ лечение СЕК (25; 150 и 300 мг) было достоверно эффективнее ПЛ, причем эти различия были заметны со 2-й недели терапии. Через 16 нед концентрация СРБ была достоверно ниже на фоне лечения СЕК, чем ПЛ. Примечательно, что у пациентов, получавших СЕК в дозе 150 и 300 мг, эффективность терапии ассоциировалась с более высоким базальным уровнем СРБ (>10 мг/л). У пациентов, у которых был отмечен эффект терапии СЕК, наблюдалась достоверная положительная динамика показателей КЖ (индексы HRQOL, SF-36 и FACIT-FATIGUE). НР возникли у 47–61% пациентов, получавших СЕК, и у 58% пациентов в группе ПЛ. Инфекционные осложнения включали главным образом острые респираторные заболевания, их частота не зависела от дозы СЕК и не отличалась от таковой при использовании ПЛ (18–29 и 16%). Лечение было прервано из-за НР, развившихся на фоне ПЛ и СЕК в различных дозах у 2% пациентов. В открытой фазе этого исследования, пациенты, не ответившие на лечение СЕК в дозе 25 и 75 мг, продолжали получать препараты в дозе 150 мг, у пациентов, не ответивших на дозу 150 мг, она была увеличена до 300 мг, получавшие 300 мг СЕК продолжили лечение в той же дозе. Пациентам группы ПЛ был назначен СЕК в дозе 150 мг. Длительность лечения составила 52 нед. Наиболее выраженный эффект на протяжении всего периода исследования зафиксирован у пациентов, получавших СЕК в дозе 150 мг. Через 24 нед эффект по ACR50 отмечен у 50% пациентов, а через 52 нед – у 55%, что ассоциировалось с положительной динамикой индекса HAQ: -0,6 и -0,8 соответственно. Частота развития ремиссии (критерии EULAR) у пациентов, получавших СЕК в дозе 150 мг, составила 12% через 16 нед, 30% через 24 нед и 40% через 52 нед. У пациентов, изначально не ответивших на лечение, эскалация дозы препарата не приводила к значимому клиническому эффекту.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о несомненной эффективности подкожных инъекций СЕК в дозе 75 и 150 мг. Это послужило основанием для проведения серии исследований III фазы. В РПКИ REASSURE 1 планируется оценить эффективность СЕК 75 и 150 мг по сравнению с ПЛ у пациентов с активным РА, находящихся на стабильно дозе МТ (7,5–25 мг/нед) и резистентных к терапии ингибиторами ФНОα (NCT01377012). Продолжительность РПКИ составит 2 года, в исследование планируется вклю-

чить 630 пациентов. Первичной конечной точкой будет эффективность терапии по ACR20 через 24 нед, вторичными конечными точками – динамика HAQ, прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенологического исследования и частота полного терапевтического ответа (ACR70 в течение 6 мес). Сходные задачи (и план исследования) поставлены в РПКИ NURTURE 1 (NCT01350804). Кроме того, в исследование в качестве группы сравнения будут включены пациенты, получавшие АБЦ. Длительность исследования составит 1 год, число пациентов – 548. Пациенты, завершившие это исследование, будут включены в открытую фазу (4 года), целью которой станет оценка длительной эффективности и безопасности СЕК в дозе 75 и 150 мг (NCT01640938).

Иксекизумаб (Ixekizumab – ИКС) – гуманизированные IgG4-мАТ к ИЛ17А [34, 35]. В первое РПКИ ИКС при РА было включено 77 пациентов с высокой активностью заболевания, несмотря на прием стабильной дозы хотя бы одного БПВП. ИКС вводили внутривенно в дозе 0,2; 0,6 и 2 мг/кг в начале исследования, а затем на 2; 6; 6 и 8-й неделе, после чего больных наблюдали в течение 8 нед. Динамика индекса DAS28 на фоне терапии ИКС в соответствующих дозах через 10 нед составила -2,3; -2,2 и -2,4, а на фоне ПЛ – 1,7 ($p \leq 0,05$ во всех случаях), частота улучшения по ACR20 на фоне ИКС – 74; 70 и 90%, а на фоне ПЛ – 56% ($p \leq 0,05$ на фоне ИКС 2 мг/кг по сравнению с ПЛ). При этом НР при применении ИКС не зависели от дозы препарата. Наиболее частыми НР были лейкопения и головокружение, которые имели место у 6,8% пациентов, получавших ИКС. Частота фарингита, ринита и инфекций мочеполовых путей составила 5,1%. В исследование II фазы включено 260 пациентов, не получавших ГИБП, и 188 пациентов, резистентных к ингибиторам ФНОα. ИКС назначали в дозе 3; 10; 30; 80 и 180 мг в начале испытания, затем через 1; 3; 4; 6; 8 и 10 нед. У пациентов, не получавших ГИБП, отмечен зависимый от дозы ИКС эффект по критерию ACR20 через 12 нед ($p=0,03$). При этом наиболее выраженные отличия по сравнению с ПЛ наблюдались на фоне лечения ИКС в дозе 30 мг (70% по сравнению с 35%; $p=0,001$). При использовании других доз ИКС эффект по ACR20 имел место у 43–54% пациентов. У больных, резистентных к ингибиторам ФНОα, эффект терапии ИКС (ACR20) наблюдался только при использовании высоких доз: 40% на фоне ИКС 80 мг и 39% – 180 мг, в то время как в группе ПЛ – 23% ($p=0,03$ и $p=0,047$ соответственно). Оценка вторичных конечных точек (динамика концентрации СРБ и индекса DAS28) подтвердила более высокую эффективность ИКС по сравнению с ПЛ. Частота НР в группе пациентов, не получавших ГИБП, на фоне ИКС составила 25% (в группе ПЛ – 19%), а у резистентных к ГИБП – 27 и 23% соответственно ($p>0,05$ во всех случаях).

Бродалумаб (Brodalumab – БРО) – полностью человеческие IgG2-мАТ к рецепторам ИЛ17А [36, 37]. В РПКИ вошло 40 пациентов с умеренным/тяжелым РА, которые были рандомизированы (3:1) на группы, получавшие БРО и ПЛ. БРО вводили в дозе 50; 140 и 210 мг подкожно каждые 2 нед (всего 6 доз) или 420 и 700 мг внутривенно каждые 2 нед (2 дозы). Основной задачей исследования была оценка безопасности препарата. НР у пациентов, получавших БРО, развились в 23% случаев, самая частая НР – лейкоцитоз (7%), а в группе ПЛ – в 30%, самая частая НР – головная боль (20%). Эффект (ACR20) через 13 нед отмечен у 37% пациентов, леченных БРО, и у 23% пациентов, получавших ПЛ. В РПКИ II фазы вошло 252 пациента с активным РА, несмотря на лечение МТ, не получавших ГИБП. Пациенты были рандомизированы на несколько групп: БРО 70; 141 и 210 мг подкожно или ПЛ, которые вводили в начале РПКИ, а затем через 1; 2; 4; 6; 8 и 10 нед. Через 12 нед первичная конечная точки (ACR50) была достигнута у 10–16% пациентов, получавших БРО в разных дозах, и у 13% в группе ПЛ. Динамика DAS28 у пациентов сравниваемых групп существенно не различалась. Частота НР также была одинаковой. Продолжение исследований БРО при РА пока не планируется.

Таким образом, ингибиция ИЛ17 может рассматриваться как перспективное направление лечения РА. В настоящее время завершены многочисленные исследования, касающиеся применения этой стратегии для лечения не только РА, но и других иммуновоспалительных заболеваний, в первую очередь псориаза. В связи с этим представляют интерес данные, касающиеся эффективности СЕК при ПсА [38]. В РПКИ фазы IIA включено 42 пациента, получавших СЕК в дозе 10 мг/кг и ПЛ. Первичная конечная точка (ACR20) через 6 нед была достигнута у 39% пациентов, получавших СЕК, и у 23% в группе ПЛ ($p=0,027$). Через 12 и 28 нед эффективность терапии в сравниваемых группах составила 39 и 43% (группа СЕК) и 15 и 18% (группа ПЛ). При этом лечение СЕК ассоциировалось с быстрой положительной динамикой концентрации СРБ уже на 6-й нед (с 5 до 3 мг/л), в то время как в группе ПЛ уровень СРБ увеличился с 3,9 до 5,0 мг. Планируется исследование III фазы (SPIRIT-P1), в котором будет сравниваться эффективность СЕК и ингибитора ФНОα АДА. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности СЕК при аутоиммунном увеите, АС. При АС эффект по индексу ASAS20 отмечен у 61% пациентов, а на фоне ПЛ – у 17% ($p<0,005$). Кроме того, выявлена быстрая положительная динамика признаков воспаления по данным МРТ. Эти результаты послужили основанием для проведения исследований III фазы, длительность одного из которых (MEASURE-1) составит 2 года, а другого – 5 лет. В то же время при болезни Крона эффективность СЕК не выявлена, а его назначение ассоциировалось с выраженным нарастанием частоты инфекционных осложнений и других НР. Эти отрицательные результаты связывают с протективной ролью ИЛ17А в отношении воспаления кишечника, что было показано ранее на модели колита у лабораторных животных.

Таким образом, применение ингибиторов ИЛ6 (в первую очередь ТЦЗ), а также, вероятно, ИЛ17 в перспективе позволит достигнуть существенного прогресса в лечении не только РА, но и других тяжелых потенциально смертельных иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Истинное место воздействия на ИЛ17-зависимые иммунные реакции, а также биологические особенности различных типов мАТ, от которых могут зависеть эффективность и безопасность лечения, требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека. Терапевтический архив. 2001;8:43–6. [Nasonov EL. Sovremennye napravleniya immunologicheskikh issledovaniy pri khronicheskikh vospalitel'nykh i autoimmunnykh zabolevaniyakh cheloveka.

Terapevticheskiy arkhiv. 2001;8:43–6.]
2. Насонов ЕЛ. Перспективы лечения ревматических заболеваний в начале 21 века. Терапевтический архив. 2011;5:5–9. [Nasonov EL. Perspektivy lecheniya revmaticheskikh zabolevaniy v nachale 21 veka. Terapevticheskiy arkhiv. 2011;5:5–9.]
3. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под редакцией Е.Л. Насонова. М., ИМА-ПРЕСС;2013;552 с.
[Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita. Pod redaktsiey E.L. Nasonova. M., IMA-PRESS; 2013;552 p.]
4. Pope J, Combe B. Unmet needs in the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol Autoimmue Dis. 2013;3:65–78. DOI: 10.4236%2Fojra.2013.32011.
5. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H et al. IL6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. Clinical Sci (Lond). 2012;122(4);143–59. doi: 10.1042/CS20110340.
6. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибиция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):416–27.
[Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EYu. Ingibitsiya interleykina 6 – novye vozmozhnosti farmakoterapii immunovospalitel'nykh revmaticheskikh zabolevaniy. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2013;51(4):416–27.]
7. Jones G, Sebba A, Gu J et al. Comporison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. Ann Rheum Dis. 2010;69(1):88–96. DOI: 10.1136/ard.2008.105197.
8. An MM, Zou Z, Shen H et al. The addition of tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66(1):49-59. DOI: 10.1007/s00228-009-0754-0. Epub 2009 Nov 21.
9. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systemic review. J Rheumatol. 2010;38(1):10-20. DOI: 10.3899/jrheum.100717. Epub 2010 Oct 15.
10. Schoels M, van der Heijde D, Breedveld F et al. Blocking the eggects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systemic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. Ann Rheum Dis. 2012;72(4):583-9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202470. Epub 2012 Nov 10.
11. Tackey E, Lipsky PE, Illei GG. Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2004;13(5):339–43. DOI: 0.1191%2F0961203304lu1023oa.
12. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Mechanisms of disease: Scleroderma. New Eng J Medicine. 2009;360(19):1989–2003. DOI: 10.1056/NEJMra0806188.
13. Barnes TC, Anderson ME, Moots RJ. The many faces of interleukin-6 (IL-6): the role of IL-6 in inflammation, vasculopathy and fibrosis in systemic sclerosis. Int J Rheumatol. 2011; 721608. DOI: 10.1155/2011/721608. Epub 2011 Sep 20.
14. Muangchan C, Pope JE. Interleukin 6 in systemic sclerosis and potential implications for targeted therapy. J Rheumatol. 2012;39(6):1120–4. DOI: 10.3899/jrheum.111423. Epub 2012 Apr 15.
15. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. Curr Opin Pharmacol. 2010;10(3):346–52. DOI: 10.1016/j.coph.2010.03.001. Epub 2010 Apr 19.
16. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. Physiol Rev. 2008;88(4):1379–406. DOI: 10.1152/physrev.90100.2007.
17. Zhu S, Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. Clin Sci (Lond). 2012;122(11):487–511. DOI: 10.1042/CS20110496.
18. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. Immunology. 2010;129(3):311–21. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03240.x.
19. Miossec P. IL-17 and Th17 cells in human inflammatory diseases. Microbes Infect. 2009;11(5):625–30. DOI: 10.1016/j.micinf.2009.04.003. Epub 2009 Apr 14.
20. Qu N, Xu M, Mizoguchi I et al. Oivotal roles of T-helper 17-telated cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases. Clin Devel Immunol. 2013, ID 968549l. DOI: 10.1155/2013/968549. Epub 2013 Jul 14.
21. Martin DA, Towne JE, Kricorian G et al. The emerging role of IL-17 in the pathogeneasis of psoriasis: preclinical and clinical findings. J Invest Dermatol. 2013; 133(1):17-26. DOI: 10.1038/jid.2012.194. Epub 2012 Jun 7.
22. Qian Y, Kang Z, Liu C, Li X. IL-17 signaling in host defense and inflammatory diseases. Cell Mol. Immunol. 2010;7(5):328–33. DOI: 10.1038/cmi.2010.27. Epub 2010 May 31.
23. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. Nat Rev Immunol. 2009;9(8):556–67. DOI: 10.1038/nri2586. Epub 2009 Jul 3.
24. Kimura A, Kishimoto T. IL 6: regulator of Treg/Th17 balance. Eur J Immunol. 2010;40(7):1830–5. DOI: 10.1002/eji.201040391.
25. Kellner H. Targeting interleukin-17 in patients with active rheumatoid arthritis: rationale and clinical potential. Ther Adv Musculoskeletal Dis. 2013;5(3):141–52. DOI: 10.1177/1759720X13485328.
26. Gaffen SL. Role of IL-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep. 2009;11(5):365–70.
27. Yamada H. Current perspectives on the role of IL-17 in autoimmune disease. J Inflam Res. 2010;3:33–44. DOI:10.2147%2FJIR.S6375. Epub 2010 Jun 18.
28. Lubbers E. Th17 cytokines and arthritis. Semin Immunopathol. 2010;32(1):43–53.
29. Корсакова ЮЛ, Станислав МЛ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Устекинумаб – новый препарат для лечения псориаза и псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2012;51(2):170–81.
[Korsakova YuL, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Ustekinumab – novyy preparat dlya lecheniya psoriaza i psoriaticheskogo artrita. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2012;51(2):170–81.]
30. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. Ann Rheum Dis. 2013; 72(Suppl 2):ii116–23. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202371. Epub 2012 Dec 19.
31. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;52(5) (принята в печать).
[Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleykin 17 – novaya mishen' dlya antitsitokinovoy terapii immunovospalitel'nykh revmaticheskikh zabolevaniy. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2013;52(5) (prinyata v pechat').]
32. Hueber W, Patel D, Dryja T et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. Sci Transl Med. 2010;2(52):52–72. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001107.
33. Genovese M, Durez P, Richards H et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis: a phase II, dose-finding, double-blind, randomised, placebo controlled study. Ann Rheum Dis. 2012;72(6):863–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201601. Epub 2012 Jun 23.
34. Leonardi C, Matheson R, Zacharie C et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. N Engl J Med. 2012;366(13):1190–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1109997.
35. Genovese M, van den Bosch F, Roberson S et al. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2010;62(4):929–39. DOI: 10.1002/art.27334.
36. Papp K, Leonardi C, Menter A et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. N Engl J Med. 2012;366(13):1181–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1109017.

37. Pavelka K, Chon Y, Newmark R et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of brodalumab (AMG 827) in subjects with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Arthritis Rheum. 2010;64(10 Suppl.):S362.
38. McInnes I, Sieper J, Braun J et al. Anti-interleukin 17A monoclonal antibody secukinumab reduces signs and symptoms of psoriatic arthritis in a 24-week multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (abstract). Arthritis Rheum. 2011;63(Suppl 10):779.

Как распознать пациента с аутовоспалительным синдромом: клинико-диагностические алгоритмы

М.М. Костик, Л.С. Снегирева, М.Ф. Дубко, В.В. Масалова, Т.С. Лихачева, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Аутовоспалительные синдромы (АВС) – группа преимущественно наследственных заболеваний, связанных со спонтанной неконтролируемой продукцией провоспалительных цитокинов. Для большинства заболеваний известны молекулярные механизмы и тип наследования. Представлено описание основных АВС, таких как семейная средиземноморская лихорадка, криопирин-ассоциированный периодический синдром (семейная холодовая крапивница, синдром Muckle – Wells, синдром CINCA/NOMID), периодический синдром, связанный с мутацией в гене рецептора фактора некроза опухоли (ФНО) α, синдром гипериммуноглобулинемии D, синдром периодической лихорадки с аденитом, фарингитом и афтозным стоматитом. Для каждого заболевания даны характеристика типа наследования, молекулярный дефект. Описаны принципы диагностики и терапии. Определена роль блокаторов интерлейкина 1 в терапии АВС. Выделены важнейшие симптомы, при помощи которых можно распознать основные формы АВС. Приведена Gaslini score – специальная формула, позволяющая на основании клинических симптомов выделить пациентов с высоко вероятным АВС, которым необходимо генетическое типирование, и пациентов, у которых вероятность АВС невелика. Представлен клинико-диагностический алгоритм, с помощью которого можно распознать пациентов с АВС без отчетливой клинической картины и определить показания и сроки выполнения молекулярно-генетического типирования, выбрать приоритетные гены.

Ключевые слова: *аутовоспалительные синдромы, периодическая лихорадка, криопирин-ассоциированный периодический синдром, интерлейкин 1, блокаторы интерлейкина 1.*
Контакты: *Костик Михаил Михайлович* ***kost-mikhail@yandex.ru***

Для ссылки: *Костик ММ, Снегирева ЛС, Дубко МФ и др. Как распознать пациента с аутовоспалительным синдромом: клинико-диагностические алгоритмы. Современная ревматология. 2013;(3):14–20.*
[Kostik MM, Snegireva LS, Dubko MF et al. How to identify a patient with autoinflammatory syndrome: Clinical and diagnostic algorithms. Modern Rheumatology. 2013;(3):14–20.]

How to identify a patient with autoinflammatory syndrome: Clinical and diagnostic algorithms

M.M. Kostik, L.S. Snegireva, M.F. Dubko, V.V. Masalova, T.S. Likhacheva, O.V. Kalashnikova, V.G. Chasnyk
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia

Autoinflammatory syndromes (AISs) are a group of predominantly hereditary diseases associated with the spontaneous uncontrolled production of proinflammatory cytokines. Most diseases are known to have molecular mechanisms and an inheritance pattern. The paper describes major AISs, such as familial Mediterranean fever; cryopyrin-associated periodic syndrome (familial cold urticaria, Muckle – Wells syndrome, CINCA/NOMID syndrome); tumor necrosis factor-α receptor-associated periodic syndrome; hyperimmunoglobulinemia D syndrome; periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome. An inheritance pattern and molecular defects are characterized for each disease. The principles of diagnosis and therapy are described. The role of interleukin-1 blockers in the therapy of AIS is defined. The most important symptoms that can be used to detect the major forms of AIS are identified. The Gaslini score, a special formula using the clinical symptoms to identify patients at high risk for AIS who need genetic typing and those at low risk for AIS, is described. A clinical diagnostic algorithm is presented, which can be used to detect patients with AIS and to determine indications to and the time of molecular genetic typing, and to choose priority genes.

Key words: *autoinflammatory syndromes, periodic fever, cryopyrin-associated periodic syndrome, interleukin-1, interleukin-1 blockers.*
Contact*: Kostik Mikhail Mikhailovich* ***kost-mikhail@yandex.ru***

Аутовоспалительные синдромы (АВС) – группа преимущественно наследственных заболеваний, связанных со спонтанной неконтролируемой продукцией провоспалительных цитокинов [1]. Поскольку лихорадка является основным, неотъемлемым симптомом АВС, их зачастую относят к группе периодических лихорадок [2]. Благодаря исследованиям в этой области перечень АВС постоянно обновляется, расширяются возможности подтверждающей диагностики (молекулярно-генетическое типирование), разрабатываются и внедряются новые препараты для лечения заболеваний этой группы. АВС являются типичными орфанными заболеваниями. Их редкость, полиморфизм клинических проявлений, зачастую отсутствие возможности для подтверждающей диагностики, а также низкая информированность врачей приводят к поздней верификации диагноза, развитию серьезных осложнений (низко-

рослость, поражение ЦНС, органов чувств, амилоидоз). Другая сторона этой проблемы связана с тем, что пациентам с АВС нередко ставят неверный диагноз и назначают отнюдь не безобидную, в подавляющем большинстве случаев неэффективную терапию (многочисленные курсы антибактериальных препаратов, длительная глюкокортикоидная, иммуносупрессивная и цитостатическая терапия). Пациенты с АВС часто подвергаются ненужным диагностическим процедурам.

В статье освещены наиболее частые АВС: семейная средиземноморская лихорадка, криопирин-ассоциированный периодический синдром, периодический синдром, ассоциированный с мутацией в гене рецептора фактора некроза опухоли (ФНО) α, синдром гипериммуноглобулинемии D, синдром периодической лихорадки с аденитом, фарингитом и афозным стоматитом.

Семейная средиземноморская лихорадка (f*amilial mediaterranean fever – FMF*) – наиболее распространенное заболевание, известное с давних времен. Это первое АВС, для которого был доказан молекулярно-генетический дефект – мутации в гене пирина (*MEFV*) [3]. FMF длительно считалась классическим менделевским моногенным заболеванием с аутосомно-рецессивным (АР) типом наследования, однако по мере накопления знаний границы его как моногенного заболевания с АР-типом наследования размываются. В настоящее время обнаружено более 50 мутаций в гене пирина, однако далеко не все они клинически значимы, в связи с этим мутации подразделяют на высокопенетрантные, т. е. связанные с развитием заболевания, и низкопенетрантные, связь которых с FMF сомнительна. Существуют формы классической FMF, обусловленные носительством всего одной высокопенетрантной мутации, сочетания высокопенетрантной и низкопенетрантной мутаций, т. е. часто FMF представляет собой заболевание с аутосомно-доминатным (АД) типом наследования [4–7]. В связи с этим при наличии типичной клинической картины идентификация мутации в гетерозиготном состоянии позволяет диагностировать FMF. Распространенность мутаций в гене пирина имеет четкую этническую принадлежность. Так, наиболее часто заболевание встречается в этнических группах, имеющих средиземноморские корни (турки, армяне, азербайджанцы, евреи, арабы).

Типичная клиническая картина FMF складывается из стереотипных эпизодов лихорадки с ознобом, сопровождающихся выраженным ухудшением самочувствия, продолжительностью 24–72 ч. Приступы возникают в среднем раз в месяц, сопровождаются серозитом (болью в животе; наиболее часто это асептический перитонит, реже плеврит или перикардит). Часто в связи с перитонитом пациенты подвергаются лапаротомии и аппендэктомии. Возможны эритематозные рожеподобные или геморрагические высыпания. Суставной синдром наблюдается не при каждом приступе и, как правило, проявляется моноартритом. Из редких проявлений описаны орхит, серозный менингит. У женщин приступы семейной средиземноморской лихорадки часто наблюдаются во время месячных.

Лабораторная диагностика неспецифична: в момент приступа определяются ускорение СОЭ, резкое (в десятки раз) повышение уровня СРБ, нейтрофильный лейкоцитоз, анемия, транзиторная протеинурия (до 1 г/сут), увеличение уровня фибриногена, сывороточного амилоида А (SAA), гипергаммаглобулинемия, отсутствие аутоантител. Все эти изменения отмечаются только во время приступа, тогда как во внеприступный период анализы крови, как правило, в норме. Пациенту с подозрением на FMF, как и любому пациенту с АВС, все анализы следует выполнять и на высоте приступа, и во внеприступном периоде.

При наличии типичной клинической картины, семейного анамнеза, этнической предрасположенности, изменений в анализах крови в момент приступа необходимо проводить подтверждающую молекулярно-генетическую диагностику.

Течение заболевания может варьировать – от типичных ежемесячных приступов до стертых форм с редкими приступами (1–2 раза в год), а также форм, при которых приступы проявляются эпизодами субфебрильной лихорадки в сочетании с миалгиями и плохим самочувствием. Наиболее грозным осложнением нелеченого или плохо контролируемого заболевания является АА-амилоидоз, который приводит к развитию терминальной хронической почечной недостаточности и является основной причиной летальных исходов.

Хотя заболевание и относится к болезням врожденного иммунитета, у пациентов с FMF намного чаще, чем в популяции, встречаются такие ревматические заболевания, как узелковый полиартериит, пурпура Шенлейна – Геноха, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева).

Терапия FMF заключается в постоянном пожизненном приеме колхицина, который способен предотвращать или уменьшать частоту и выраженность приступов, препятствовать развитию АА-амилоидоза.

Криопирин-ассоциированный периодический синдром (*cryopyrin associated periodic syndrome – CAPS*) – группа наследственных заболеваний с АД-типом наследования, связанных с мутациями в гене криопирина (*Cryopyrin/CIAS1/NLRP3*). CAPS представлен тремя фенотипами, каждый из которых является более тяжелой формой по отношению к предыдущей [8].

Семейная холодовая крапивница (familial cold autoinflammatory syndrome – FCAS) – наиболее легкий фенотип, впервые описан в 1940 г. в семьях с рецидивирующей крапивницей в сочетании с лихорадкой. Заболевание начинается у детей старше 6 мес и характеризуется появлением генерализованной уртикароподобной сыпи спустя 30–60 мин после контакта с холодом. Продолжительность приступа – от 6 до 72 ч, как правило, менее суток. Во время приступа возможны головная боль, конъюнктивит, артралгии. Амилоидоз и нейросенсорная тугоухость для этой формы нетипичны. Лабораторная диагностика – повышение уровня реактантов острой фазы (СОЭ, СРБ, SAA, нейтрофильный лейкоцитоз) в момент приступа. При гистологическом исследовании кожи выявляются периваскулярная мононуклеарная и нейтрофильная инфильтрация, отек верхних слоев дермы. В отличие от истинных уртикарных элементов в биоптате нет эозинофилов, гистиоцитов, отрицательная реакция на гистамин. Подтверждающая диагностика – выявление мутаций в гетерозиготном состоянии в гене криопирина.

Синдром Muckle – Wells (MWS) – промежуточная по тяжести форма заболевания, связанная с мутациями в гене криопирина, впервые описана в 1962 г. Заболевание носит семейный характер с АД-типом наследования. Дебют

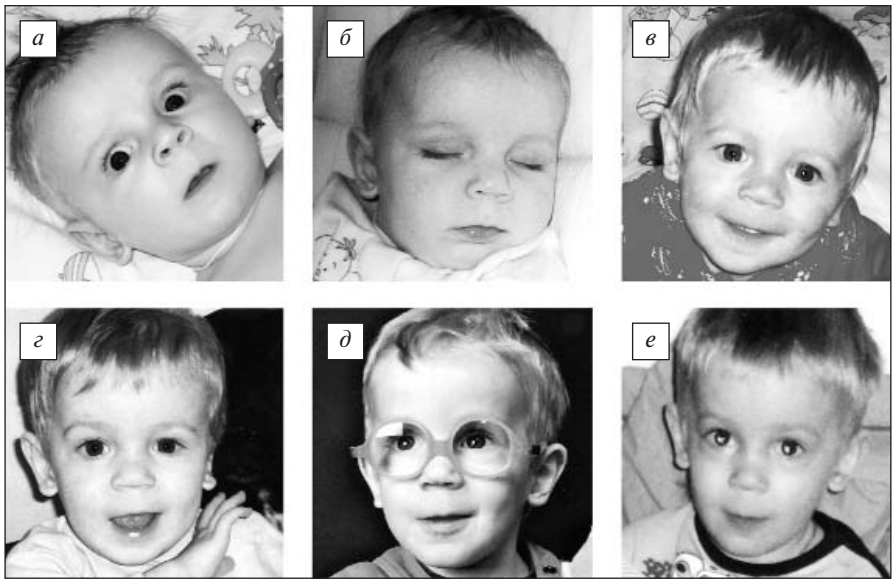

Рис. 1. *Формирование типичного черепно-лицевого дисморфизма при синдроме CINCA/NOMID: а – 5 мес; б – 6 мес; в – 8 мес; г – 15 мес; д – 31 мес; е – 41 мес*

возможен в любом возрасте, продолжительность приступа – от 12 до 48 ч, приступы часто провоцируются интеркуррентными заболеваниями, стрессом, переохлаждением. Во время приступа возможны конъюнктивит, артрит, увеит, лимфаденопатия, боль в животе. Отличием этой формы от предыдущей является персистирующее течение, присоединение нейросенсорной тугоухости, развитие амилоидоза в 25% случаев. Нейросенсорная тугоухость, как правило, развивается во втором-третьем десятилетии жизни, а иногда и позже. Описаны семьи, в которых родственники пробанда, являясь носителями той же мутации, имеют только нейросенсорную тугоухость без лихорадки, уртикароподобной сыпи, что, по-видимому, связано с разной экспрессивностью гена.

Лабораторная диагностика также неспецифична и аналогична таковой при предыдущей форме. Подтверждающая диагностика – выявление мутаций в гетерозиготном состоянии в гене криопирина.

Синдром CINCA/NOMID (chronic infantile neurologic, cutaneus articular syndrome – CINCA; neonatal onset multisystem inflammatory disorder – NOMID). Наиболее тяжелая форма CAPS, носит спорадический характер, все известные мутации были выявлены впервые, так как пациенты без терапии не доживают до половозрелого возраста и не имеют потомства. Заболевание первыми описали A.M. Prieur и C. Griscelli в 1981 г. [9]. Клиническая картина этой тяжелой формы достаточно специфична, поэтому возможна ее клиническая диагностика без генетического подтверждения. К тому же у 30–40% пациентов с синдромом CINCA/NOMID не удается идентифицировать мутации в гене криопирина, что связано с эффектом соматического мозаицизма либо с неизвестными на сегодня мутациями в других генах [10].

Как правило, заболевание начинается с первых часов (дней) жизни, появляются лихорадка и уртикарные элементы. Иногда уртикарии могут предшествовать возникновению лихорадки и быть первым симптомом заболевания. Для этого синдрома характерны черепно-лицевой дисморфизм (гипоплазия средней трети лица), выступающий лоб, гидроцефальная форма черепа, скелетные аномалии (гиперплазия и деформация костей, моноартрит с гиперплазией надколенника, хондромы). Формирование типичного черепно-лицевого дисморфизма у одного из наших пациентов с синдромом CINCA/NOMID представлено на рис. 1.

Характерны поражение ЦНС – хронический менингит, приводящий к гидроцефалии, атрофии вещества мозга, разной степени задержка интеллектуального развития. Хронический менингит не имеет клинических симптомов, которые обычно присутствуют у пациентов с острым инфекционным менингитом. Пациент может не предъявлять жалоб, возможна головная боль, тогда как тошнота, рвота, ригидность затылочных мышц нетипичны. Хронический менингит идентифицируют по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) – усиление МР-сигнала от оболочек мозга, а также по воспалительным изменениям ликвора. Помимо поражения ЦНС, весьма часто наблюдается поражение органа зрения, представленное передним и/или задним увеитом, изменениями диска зрительного нерва и сетчатки по типу папиллоэдемы с формированием друз. Поражение слуха (нейросенсорная тугоухость) также характерно. Для его диагностики применяют аудиометрию. Воспалительный характер поражения улитки можно выявить при помощи МРТ (усиление МР-сигнала от внутреннего уха), что позволяет отличить нейросенсорную тугоухость при CINCA/NOMID от невоспалительных форм тугоухости. Заболевание проявляется задержкой физического и интеллектуального развития, малой продолжительностью жизни, развитием слепоты, потери слуха, а также высоким риском возникновения амилоидоза – непосредственной причины смерти [11, 12].

Течение заболевания вариабельно. Так, возможны крайне тяжелые формы с летальным исходом в первые несколько лет жизни, возможно также наличие промежуточных форм с отсроченным или непрогрессирующим органным поражением. Существуют и сравнительно легкие формы, проявляющиеся преимущественно скелетными и лицевыми аномалиями с поздним присоединением органного поражения, что может быть связано с разной пенетрантностью мутаций и экспрессией гена.

Терапия CAPS существенно изменилась с момента первого описания заболеваний этой группы. Несмотря на наличие воспалительной активности и нарушения врожденного иммунитета в патогенезе заболевания, эффект глюкокортикоидов (ГК) был недостаточным и носил дозозависимый характер, отмечался эффект «больших» доз, любые попытки уменьшения дозы приводили к рецидиву заболевания, не предотвращали развитие амилоидоза и органных поражений (ЦНС, органы чувств). Применение цитостатических и иммуносупрессивных препаратов не приводило к улучшению. Переворот в терапии CAPS про-

изошел после появления блокаторов интерлейкина (ИЛ) 1 – анакинры, рилонацепта и канакинумаба. Анакинра является рекомбинантным рецепторным антагонистом, который связывается с рецептором ИЛ1, блокируя активацию внутриклеточного сигнального каскада. Препарат применяют ежедневно, в тяжелых случаях его дозу увеличивают и вводят каждые 12 ч, что связано с существенными неудобствами для пациентов. Рилонацепт – рекомбинантный протеин, содержащий внеклеточный фрагмент человеческого рецептора ИЛ1. Преимуществом препарата является более длительный период полувыведения, что позволяет применять его раз в неделю. Канакинумаб – моноклональные антитела к ИЛ1β. Препарат является наиболее селективным, так как связывает именно молекулу ИЛ1β. Благодаря наибольшему периоду полувыведения препарат можно использовать 1 раз в 8 нед. В настоящее время канакинумаб является единственным зарегистрированным на территории Российской Федерации препаратом, разрешенным для лечения пациентов с CAPS, начиная с 2-летнего возраста. Опыт применения блокаторов ИЛ1 для лечения CAPS указывает на наличие дозозависимого эффекта, который особенно выражен при длительном их использовании: требуется увеличение дозы и сокращение промежутков между введениями для поддержания противовоспалительного действия [13, 14].

Симптомы, настораживающие в отношении CAPS:

• лихорадка и уртикароподобная сыпь, особенно начиная с первых часов (дней, недель) жизни;

• лихорадка постоянная или периодическая. Возможно появление уртикароподобной сыпи до лихорадки;

• обязательно высокие показатели СОЭ, СРБ и фибриногена (как правило, носящие «необъяснимый» характер);

• нейтрофильный лейкоцитоз, железодефицитная гипохромная анемия;

• типичные изменения лица: увеличение окружности головы, преимущественно за счет лобных костей, гипоплазия средней части лица;

• поражение ЦНС: головная боль, гидроцефалия, хронический менингит (особенно выявленный на 1-м году жизни), реже судорожный синдром, задержка психомоторного развития (реже утрата имеющихся навыков) в сочетании с лихорадкой, экзантемой и лабораторными изменениями;

• поражение органов чувств (в сочетании с лихорадкой, экзантемой, симптомами поражения ЦНС и лабораторными изменениями): зрение – папиллоэдема, застойные диски зрительных нервов, со временем развитие амблиопии вплоть до полной слепоты; слух – нейросенсорная тугоухость вплоть до полной глухоты;

• поражение суставов, как правило, моноартикулярное, связанное с гипертрофией хряща и кости (наиболее типичная локализация – надколенник);

• развитие амилоидоза в сочетании с лихорадкой, экзантемой, симптомами поражения ЦНС и лабораторными изменениями;

• семейный анамнез (для FCAS и MWS).

Лихорадка, экзантема и лабораторные изменения являются основополагающими симптомами. Остальные симптомы могут встречаться в разном сочетании, иметь разную степень выраженности и скорость развития органных изменений.

При подозрении на CAPS необходимы следующие исследования:

1. Контроль лабораторной активности (нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ, СРБ, сидеропения, гиперфибриногенемия).
2. SAA.
3. Консультация оториноларинголога (аудиограмма), окулиста (глазное дно), невролога (нейровизуализация – нейросонография, МРТ).
4. Консультация ревматолога, имеющего опыт диагностики CAPS.
5. Молекулярно-генетическое типирование гена *CIAS1.*
6. При классической клинической картине молекулярно-генетическое типирование необязательно, диагноз может поставить опытный клиницист.

Чаще пациентов, страдающих CAPS, наблюдают неонатологи, педиатры, инфекционисты, аллергологи, иммунологи, реже – неврологи, окулисты, оториноларингологи, ревматологи.

Периодический синдром, ассоциированный с мутацией в гене рецептора ФНОα (*TNFα Receptor-Associated Periodic Syndrome – TRAPS*) – периодический лихорадочный синдром, впервые описанный в 1982 г. в семьях ирландского и шотландского происхождения. В настоящее время известно, что он распространен повсеместно.

Характерен АД-тип наследования, описаны семейные случаи заболевания. TRAPS имеет весьма неспецифическую картину, эпизоды фебрильной лихорадки, продолжительность от 1 до 4 нед, как правило, 2–3 эпизода в год. Помимо лихорадки, могут наблюдаться миалгии, артралгии, уртикароподобная сыпь, серозит (более типичен плеврит, в отличие от FMF, для которой более характерен перитонит), конъюнктивит. Наиболее специфичный симптом – локальный периорбитальный отек, чаще односторонний, возникающий во время приступа. Так как лихорадка может быть единственным признаком заболевания, обязательно молекулярно-генетическое подтверждение. Поражение ЦНС, органов чувств нехарактерны, однако амилоидоз встречается у 10% пациентов (как правило, ассоциирован с определенными мутациями). При сборе семейного анамнеза у пациентов с TRAPS следует обращать внимание на стертые формы заболевания, проявляющиеся рецидивирующей болью в животе в сочетании с немотивированным повышением острофазовых показателей.

Лабораторная диагностика неспецифична – отмечается повышение уровня острофазовых реактантов во время приступа. Подтверждающая диагностика – выявление мутаций в гене *TNFRSF1* [15].

Терапия заключается в применение ГК в момент приступа, однако имеется риск развития гормонозависимости. Несмотря на наличие мутации в гене, кодирующем рецептор ФНО α, применение блокаторов ФНО α оказалось малоэффективным, отмечен непродолжительный и зачастую неполный их эффект [16]. Наиболее перспективным направлением терапии TRAPS, по мнению ряда экспертов, является применение блокаторов ИЛ1.

Симптомы, настораживающие в отношении TRAPS:

• дебют лихорадки после 3 лет;

• лихорадка строго периодическая. Длительность приступа – 7–28 дней, как правило, 2–3 эпизода в год. Возможно появление уртикароподобной сыпи во время лихорадки;

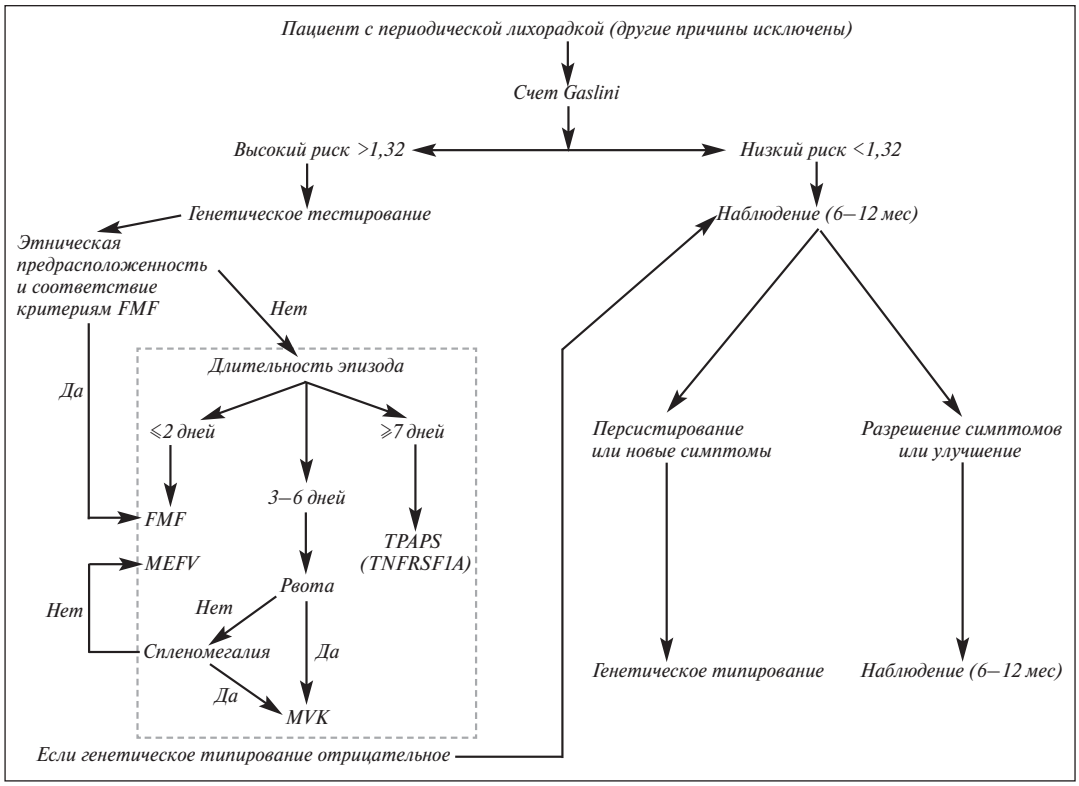

Рис. 2. Клинико-диагностический алгоритм, основанный на результатах Gaslini score

• характерен периорбитальный отек во время приступа лихорадки;

• артралгии, артрит, конъюнктивит, увеит, боль в животе, серозит (чаще плеврит) являются непостоянными;

• обязательно высокие показатели СОЭ, СРБ и фибриногена во время приступа. Вне приступа, как правило, анализы в норме, хотя у части пациентов возможно наличие «необъяснимо» повышенных острофазовых показателей;

• характерны нейтрофильный лейкоцитоз и гипохромная анемия, сидеропения, гипериммуноглобулинемия A, M, G;

• поражение органов чувств, ЦНС нехарактерно;

• возможны редуцированные формы, практически без лихорадки (приступообразная периодическая боль в животе в сочетании с острофазовыми показателями);

• семейный анамнез (следует обращать внимание на редуцированные формы, амилоидоз).

При подозрении на TRAPS необходимы следующие исследования:

1. Контроль лабораторной активности (нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ, СРБ, сидеропения, гиперфибриногенемия, гипериммуноглобулинемия).

2. SAA.

3. Консультация ревматолога, имеющего опыт диагностики TRAPS.

4. Молекулярно-генетическое типирование гена *TNFRSF1*. Без молекулярно-генетического типирования диагноз TRAPS клинически поставить практически невозможно.

Пациенты, страдающие TRAPS, чаще встречаются на приеме у педиатра, инфекциониста, аллерголога, иммунолога, реже они попадают к окулисту и ревматологу.

Синдром гипериммуноглобулинемии D (*hyperimmunoglobulinemia D syndrome – HIDS*) – заболевание с АР-наследованием, связанное с мутациями в гене мевалоновой киназы (*MVK*). Дебютирует в возрасте 6 мес и более, типичны эпизоды лихорадки, продолжительностью 3–7 сут, сочетающиеся с уртикароподобной сыпью, афтозным поражением слизистой оболочки полости рта, а также серозит (боль в животе), рвота, диарея, лимфаденопатия, артралгии, миалгии. Часто приступы провоцируются интеркуррентными заболеваниями, стрессом, переохлаждением, вакцинацией. Вне приступа дети чувствуют себя здоровыми, заболевание, как правило, не отражается на развитии ребенка. С возрастом частота приступов уменьшается.

Лабораторная диагностика неспецифична – повышение острофазовых показателей во время приступа, вне приступа все показатели в норме. Поскольку клинические проявления HIDS весьма нехарактерны, к тому же приступы могут провоцироваться интеркуррентными заболеваниями, имеющими свою клиническую картину, клиническая диагностика невозможна, требуется молекулярно-генетическое подтверждение.

Терапия неспецифическая, как правило, при отсутствии эффекта от нестероидных противовоспалительных препаратов и антипиретиков назначают преднизолон по схеме: в 1-й день – 1 мг/кг, во 2-й (при необходимости) – 0,5 мг/кг. Опубликованы клинические наблюдения, подтверждающие эффективность антицитокиновых препаратов в терапии HIDS.

Симптомы, настораживающие в отношении HIDS:

• дебют лихорадки после 6 мес;

• длительность лихорадочного приступа – 3–7 дней, приступы часто провоцируются интеркуррентными заболеваниями, стрессом, переохлаждением, вакцинацией;

• возможна уртикароподобная сыпь во время приступа;

• афтозное поражение слизистой оболочки полости рта;

• боль в животе, рвота, диарея;

• артралгии, артрит, миалгии являются непостоянными;

• обязательно высокие показателеи СОЭ, СРБ и фибриногена во время приступа. Вне приступа все показатели в норме, заболевание не отражается на развитии ребенка;

• характерны нейтрофильный лейкоцитоз, гипериммуноглобулинемия A и D (не у всех пациентов);

• поражение органов чувств, ЦНС не описано;

• семейный анамнез.

При подозрении на HIDS необходимы следующие исследования:

1. Контроль лабораторной активности (нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ, СРБ, гиперфибриногенемия, гипериммуноглобулинемия A и D).

2. SAA.

3. Консультация ревматолога, имеющего опыт диагностики HIDS.

4. Молекулярно-генетическое типирование гена *MVK*.

5. Без молекулярно-генетического типирования клинически поставить диагноз HIDS практически невозможно.

Чаще всего с пациентами, страдающими HIDS, сталкиваются педиатры, инфекционисты, аллергологи, иммунологи, гастроэнтерологи, реже их наблюдают ревматологи.

Синдром периодической лихорадки с аденитом, фарингитом и афтозным стоматитом (*Periodic Fever, Adenitis, Pharingitis and Aphtous ulcers – PFAPA-синдром, синдром Маршалла*). Единственное заболевание из группы АВС, молекулярно-генетическая природа которого не установлена. Характеризуется рецидивирующими эпизодами лихорадки, как правило, ежемесячными с четкими межприступными интервалами, продолжительностью 3–6 дней, в сочетании с ангинами. Это заболевание, при котором мать ребенка может безошибочно назвать дату следующей ангины. Длительность лихорадки – от 3 до 5 дней, типичен экссудативный фарингит, при этом дети обычно не жалуются на боль в горле. Характерен регионарный лимфаденит, как правило, не сопровождающийся выраженным болевым синдромом. Афтозное поражение слизистой оболочки полости рта, боль в животе, суставах, мышцах отмечаются не при каждом приступе [17].

Полностью отсутствует эффект антибактериальной терапии. Заболевание протекает весьма стереотипно. Пациентам с PFAPA-синдромом зачастую неоправданно назначают курсы антибактериальной терапии. Мы наблюдали девочку, имевшую 42 эпизода ангины в структуре PFAPA-синдрома, каждый из которых безуспешно лечили антибиотиком.

Лабораторная диагностика неспецифична: повышение СОЭ, уровня СРБ, нейтрофильный лейкоцитоз, SAA во время приступа. Вне приступа все показатели в норме. Для диагностики и лечения используют тест с преднизолоном, схема терапии идентична таковой при HIDS. Примечательно, что на фоне лечения преднизолоном исчезают лихорадка и симптомы экссудативного фарингита, аденита и афтозного стоматита. Характерно резкое снижение повышенного ранее уровня СРБ. Терапия PFAPA-синдрома заключается в назначении 1–2-дневного курса преднизолона (как указано выше), однако часто это приводит к укорочению межприступного периода, что неминуемо заканчивается хирургическим лечением – тонзиллэктомией, эффективной в 99% случаев. При подозрении на PFAPA-синдром мы рекомендуем выполнить клинический анализ крови (СРБ и фибриноген) в первые 24–48 ч после начала приступа, затем – тест с преднизолоном и повторно проконтролировать показатели активности. При положительном тесте (разрешение симптомов заболевания, нормализация показателей воспалительной активности) диагностируют PFAPA-синдром и направляют пациента к ЛОР-врачу для выполнения тонзиллэктомии.

Диагностические критерии PFAPA-синдрома [18]:

• рецидивирующие эпизоды фебрильной лихорадки с дебютом в возрасте до 5 лет в сочетании как минимум с 1 из 3 следующих симптомов при отсутствии признаков инфекции верхних дыхательных путей и циклической нейтропении: афтозный стоматит; шейный лимфаденит; фарингит.

С пациентами, страдающими PFAPA, чаще встречаются педиатры, оториноларингологи, инфекционисты, аллергологи, иммунологи, к ревматологам такие больные попадают реже.

В настоящее время наиболее трудны для распознавания АВС, не имеющие четко очерченной клинической картины: HIDS, TRAPS и FMF. В связи с этим группой по изучению АВС, работающей в проекте EUROFEVER под руководством M. Gattorno, выведена формула, получившая название Gaslini score (по месту основного центра – госпиталь Gaslini в Генуе). Эта формула позволяет по клиническим симптомам выделить пациентов с высоко вероятным АВС, которым необходимо генетическое типирование, и пациентов, у которых вероятность АВС невелика. На основании этой формулы был разработан также клинико-диагностический алгоритм, с помощью которого можно распознать пациентов с некоторыми АВС, не имеющими отчетливой клинической картины, и определить показания для молекулярно-генетического типирования и его сроки, выбрать приоритетные для молекулярно-генетического типирования гены.

Диагностический алгоритм, основанный на использовании Gaslini score, представлен на рис. 2 [19].

Расчет Gaslini score:

– (0,067 × возраст*) + (1,494 × боль в животе[1]) – (1,504 × афтозное поражение слизистой оболочки[2]) + (1,958 × боль в грудной клетке[3]) + (0,901 × диарея[4]) + (1,503 × семейный анамнез[5])

* возраст указывается в месяцах, наличие и выраженность всех остальных клинических симптомов оцениваются только во время приступа, вне приступа оценка не проводится.

Для расчета Gaslini score используют следующие коды (см. таблицу).

Коды для расчета Gaslini score

Признак	Код
1. Боль в животе	Никогда – 0 Иногда или часто – 2 Всегда – 3
2. Афтозное поражение	Никогда – 0 Иногда или часто – 1 Всегда – 2
3. Боль в грудной клетке	Нет – 0 Есть – 1
4. Диарея	Никогда – 0 Иногда – 1 Часто – 2 Всегда – 3
5. Семейный анамнез	Нет – 0 Есть – 1

Сегодня благодаря появлению медицинских центров, занимающихся проблемой диагностики и лечения АВС, новых лекарственных препаратов судьба пациентов с АВС не кажется столь безнадежной, как десятилетие назад, когда в нашей стране лишь очень немногие врачи знали об этой группе заболеваний, отсутствовали возможности их диагностики и специфической терапии. Расширение знаний об АВС, разработка простых клинико-диагностических алгоритмов способствуют раннему распознаванию заболеваний этой группы и позволяют избегать необоснованного назначения дорогостоящих и инвазивных диагностических процедур у многих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. Cell. 2010;(140):784–90.
2. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005;(1):74–81.
3. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet. 1997;17:25–31.
4. Tunca M, Akar S, Onen F et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Turkish FMF Study Group. Medicine (Baltimore). 2005;84(1):1–11.
5. Dusunsel R, Dursun I, Gü ndü z Z et al. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. Pediatr Int. 2008;50(2):208–12.
6. Kone-Paut I, Hentgen V, Guillaume-Czitrom S et al. The clinical spectrum of 94 patients carrying a single mutated MEFV allele. Rheumatology (Oxford). 2009;(48):840–2.
7. Camus D, Shinar Y, Aamar S et al. «Silent» carriage of two familial Mediterranean fever gene mutations in large families with only a single identified patient. Clin Genet. 2011;(82):288–91.
8. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. Arthr Rheum. 2002;(46):3340–8.
9. Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. J Pediatr. 1981;(99):79–83.
10. Tanaka N, Izawa K, Saito MK et al. High Incidence of NLRP3 Somatic Mosaicism in Patients With Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous, Articular Syndrome: Results of an International Multicenter Collaborative Study. Arthritis Rheum. 2011;63(11):3625–32.
11. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. Scand J Rheum Supp. 1987;(66):57–68.
12. Kuemmerle-Deschner JB, Koitschev A, Ummenhofer K et al. Hearing loss in Muckle-Wells syndrome. Arthr Rheum. 2013;65(3):824–31.
13. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ et al. The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. Long-term efficacy and safety profile of rilonacept in the treatment of cryopryin-associated periodic syndromes: results of a 72-week open-label extension study. Clin Ther. 2012;34(10):2091–103.
14. Caorsi R, Lepore L, Zulian F et al. The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. Arthr Res Ther. 2013;15(1):R33.
15. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell. 1999;97(1):133–44.
16. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. Arthr Rheum. 2012;64(3):908–13.
17. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. J Pediatr. 1987;110(1):43–6.
18. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. Pediatr Infect Dis J. 1989;8(9):658–9.
19. Gattorno M, Sormani MN, D'Osualdo A et al. A Diagnostic Score for Molecular Analysis of Hereditary Autoinflammatory Syndromes With Periodic Fever in Children. Arthr Rheum. 2008;58(6):1823–32.

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.

ЛЕКЦИЯ

Миалгии: подходы к дифференциальной диагностике, лечение

Н.А. Шостак

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Дифференциальная диагностика при болях в мышцах часто представляет большие трудности, поэтому для постановки диагноза и назначения адекватной терапии необходим тщательный учет всех имеющихся признаков заболевания. Рассмотрены причины болей в мышцах, лабораторно-инструментальные методы исследования (иммунологические тесты, определение уровня специфических «мышечных» ферментов, в первую очередь креатинфосфокиназы – КФК, и др.), основные причины повышения активности КФК плазмы.

Описаны острые и хронические миалгии, ассоциированные с повышением активности КФК плазмы, а также заболевания, при которых миалгии сочетаются с нормальным уровнем КФК, в частности миофасциальный синдром (МФС) и фибромиалгия (ФМ). Характерные черты МФС отражены в его диагностических критериях. Указано, что дифференциальный диагноз МФС необходимо проводить с основными патологическими состояниями, сопровождающимися мышечными болями, – ревматической полимиалгией, ФМ и др. Представлены диагностические критерии ревматической полимиалгии.

Приведен алгоритм лечения МФС: первостепенное значение при МФС приобретают методы местного воздействия на измененные мышечно-связочные структуры в сочетании с применением миорелаксантов и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: *миалгии, миофасциальный синдром, фибромиалгия. ревматическая полимиалгия, дифференциальная диагностика, лечение.*

Контакты*: Надежда Александровна Шостак* ***pravda547@yandex.ru***

Для ссылки: *Шостак НА. Миалгии: подходы к дифференциальной диагностике, лечение. Современная ревматология. 2013;(3):21–4.*
[Shostak NA. Mialgias: Approaches to differential diagnosis, treatment. Modern Rheumatology. 2013;(3):21–4.]

Mialgias: Approaches to differential diagnosis, treatment

N.A. Shostak

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

Differential diagnosis in muscle pains often presents great difficulties so all existing signs of the disease should be carefully considered to make its diagnosis and to prescribe adequate therapy. The paper considers the causes of muscle pains, laboratory and instrumental studies (immunological tests, determination of the level of specific muscular enzymes, primarily creatine phosphokinase – CPK, etc.), and the main reasons for enhanced plasma CPK activity.

It also describes acute and chronic mialgias associated with enhanced plasma CPK activity, as well as diseases in which mialgias are related to the normal level of CPK, myofascial syndrome (MFS) and fibromyalgia (FM) in particular. The characteristic features of MFS are given in its diagnostic criteria. It is stated that a differential diagnosis should be made between MFS and major muscle pain-associated abnormalities, such as polymyalgia rheumatica, FM, etc. Diagnostic criteria for polymyalgia rheumatica are given.

A MFS treatment algorithm is presented. Local exposure methods applied to altered musculoligamentous structures in combination with myorelaxants and nonsteroidal anti-inflammatory drugs assume paramount importance in MFS.

Key words: *myalgias, myofascial syndrome, fibromyalgia, polymyalgia rheumatic, differential diagnosis, treatment.*

Contact*: Nadezhda Aleksandrovna Shostak* ***pravda547@yandex.ru***

Миалгия – одна из частых причин обращения к врачу. Объективная трактовка данного синдрома с определением нозологической принадлежности – довольно сложная задача, так как он характерен для целого ряда неврологических, инфекционных, эндокринологических и системных ревматических заболеваний и имеет ряд сходных с ними клинических проявлений [1–9].

Причины болей в мышцах могут быть самыми разными. К основным причинам миалгий относятся:

- неврогенные миопатии;
- чрезмерное физическое напряжение (особенно нетренированных мышц);
- травма, растяжение мышцы;
- сосудистая патология;
- действие токсических (в том числе лекарственных) веществ;
- первичные воспалительные заболевания мышечной ткани (идиопатические воспалительные миопатии);
- инфекционные миозиты;
- врожденные нарушения обмена;
- эндокринные заболевания;
- электролитные нарушения.

Важное место в дифференциальной диагностике миопатий/миалгий занимают лабораторно-инструментальные методы исследования (иммунологические тесты, определение уровня специфических «мышечных» ферментов, в первую очередь креатинфосфокиназы – КФК, электромиография – ЭМГ, биопсия).

КФК является ферментом, катализирующим обратимый перенос фосфорильного остатка с аденозинтрифосфата на креатин и с креатинфосфата на аденозиндифосфат. КФК содержится преимущественно в скелетной мускулатуре, ми-

Предварительные диагностические критерии ревматической полимиалгии (без УЗИ) – 3 ключевых критерия: возраст ⩾50 лет, двусторонняя боль в плечевом поясе, повышение СОЭ/СРБ

Дополнительные критерии	*ОР (95% ДИ)*	*Баллы*
Утренняя скованность >45 мин	*6,2 (3,2–11,8)*	*2*
Боль в тазобедренном суставе и ограничение движений	*2,1 (1,1–4,0)*	*1*
Нормальные показатели РФ или АЦЦП	*3,0 (1,3–6,8)*	*2*
Отсутствие поражения других суставов	*2,7 (1,4–5,0)*	*1*

Чувствительность – 66%, специфичность – 66%

Диагностическое правило: 3 главных критерия + дополнительные критерии (4 балла)

Рис. 1. *Диагностические критерии ревматической полимиалгии. РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду*

Ультразвуковые критерии	*ОР (95% ДИ)*	*Баллы*
Односторонний поддельтовидный бурсит, и/или теносиновит двуглавой мышцы, и/или синовит плечевого сустава и односторонний синовит тазобедренного сустава, и/или бурсит трохантера	*2,6 (1,3–5,3)*	*1*
Двусторонний поддельтовидный бурсит, теносиновит двуглавой мышцы или синовит плечевого сустава	*2,1 (1,2–3,7)*	*1*

Диагностическое правило: 3 главных критерия + дополнительные критерии (5 баллов)

Рис. 2. *Ультразвуковые диагностические критерии ревматической полимиалгии*

окарде, а также в гладких мышцах и головном мозге. При повреждении клеток происходит высвобождение КФК и поступление ее в кровь, чем обусловливается ее важная роль в дифференциальной диагностике миалгий. Основные причины повышения активности КФК плазмы включают:

- заболевания мышц, в том числе мышечные дистрофии, миопатии, полимиозиты;
- электроимпульсную терапию (кардиоверсия);
- катетеризацию сердца;
- гипотиреоз;
- инсульт мозга;
- хирургические вмешательства;
- внутримышечные инъекции;
- повреждения скелетных мышц при травмах, конвульсиях, длительной иммобилизации.

Миалгии можно разделить на две основные группы: с повышением плазменной активности КФК и нормальным уровнем КФК.

К заболеваниям, для которых характерно сочетание миалгий с повышением активности КФК, относят в первую очередь воспалительные миозиты, токсическое повреждение мышц, травмы мышц, некоторые метаболические миопатии, мышечные боли при больших физических нагрузках.

Прежде всего необходимо установить, хронический или острый вариант миалгии имеет место, а также определить что послужило причиной ее возникновения.

Острые миалгии, ассоциированные с повышением активности КФК плазмы

При наличии у больного интенсивных, остро возникших болей в мышцах и повышении активности плазменной КФК наиболее вероятными причинами мышечной патологии являются воздействие лекарственных или токсических веществ, поражение сосудистого русла, инфекционные миозиты, травма мышцы или миалгия может быть обусловлена большой физической нагрузкой.

Хронические миалгии, ассоциированные с повышением активности КФК плазмы

Мышечные хронические боли могут возникать при хронических воспалительных заболеваниях мышц (дерматомиозит, полимиозит), инфекционном или паразитарном поражении мышц (токсоплазмоз, туберкулез), болезнях обмена, некоторых заболеваниях эндокринной системы.

К заболеваниям, при которых миалгии сочетаются с нормальным уровнем КФК, относятся:

- некоторые лекарственные поражения;
- некоторые инфекционные миозиты;
- ревматические заболевания (ревматическая полимиалгия, болезнь Стилла у взрослых, гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит, системная красная волчанка);
- некоторые нейрогенные миопатии;
- миотонии;
- миофасциальный синдром (МФС);
- некоторые метаболические миопатии;
- фибромиалгия (ФМ);
- синдром хронической усталости.

Наиболее распространенной патологией мышечно-связочного аппарата является МФС, характеризующийся мышечной дисфункцией и формированием локальных мышечных уплотнений в пораженных мышцах. Выделяют первичный и вторичный МФС, развивающийся на фоне заболеваний позвоночника или других соматических состояний. Характерные черты МФС отражены в его диагностических критериях, предложенных Simons в 1986 г.

Большие критерии (необходимо наличие всех 5):

- жалобы на локальную или регионарную боль;
- ограничение объема движений;
- пальпируемый в мышце тугой тяж;
- участок повышенной чувствительности в пределах тугого тяжа (триггерная точка – ТТ);
- характерная для данной пораженной мышцы зона отраженной боли.

Малые критерии (необходимо наличие 1 из 3):

- воспроизводимость боли при стимуляции ТТ;

Дифференциальная диагностика МФС и ФМ

Критерии	МФС	ФМ
Возраст, пол	Любой возраст, мужчины и женщины	40–60 лет, чаще женщины
Причина	Перенапряжение мышцы	Неизвестна
Локализация боли	В отдельной спазмированной мышце или группе мышц, острая в дебюте, затем длительная, рецидивирующая	Хроническая постоянная генерализованная боль в мышцах, костях, связках
ТТ	1) непосредственно в мышцах и фасциях; 2) асимметричное одностороннее расположение	1) в определенных местах прикрепления мышц и сухожилий к костям (18 точек); 2) всегда симметричны
Нарушение сна	Вторично, из-за боли вследствие позного напряжения мышц	Всегда первично + психологические нарушения (тревога, депрессия)
Эффект *ex juvantibus*	Локальное воздействие: местные анестетики, разогревающие средства, НПВП	Антидепрессанты

• вздрагивание при пальпации ТТ пораженной мышцы (симптом прыжка);

• уменьшение боли при растяжении пораженной мышцы.

Дифференциальный диагноз МФС необходимо проводить с основными патологическими состояниями, сопровождающимися мышечными болями, – ревматической полимиалгией, ФМ и др. Боли в мышцах плечевого и тазового пояса, области шеи у пожилого человека в сочетании с отсутствием мышечной слабости, конституциональными симптомами (лихорадка, похудение), признаками лабораторной активности (повышение СОЭ, уровня СРБ) могут свидетельствовать о *ревматической полимиалгии*. Этим заболеванием страдают исключительно люди старше 55–60 лет. Наблюдается только боль в мышцах и отсутствует слабость. Боль охватывает область шеи, плечевые суставы и плечи, тазобедренные суставы и бедра. Боль двусторонняя, симметричная, постоянная, усиливается при движении. Типична мышечная скованность, наиболее выраженная после длительного периода неподвижности. При визуальном осмотре пораженной области патология не выявляется. Нередко в разгаре болей присоединяется лихорадка, обычно субфебрильная. У части больных может быть выявлен слабовыраженный олигоартрит (обычно поражаются лучезапястные, коленные, ключично-акромиальные суставы). Резко повышаются СОЭ и уровень СРБ. Заболевание часто сочетается с гигантоклеточным артериитом (болезнь Хортона). В 2012 г. ACR и EULAR предложены новые предварительные диагностические критерии ревматической полимиалгии, учитывающие данные УЗИ (рис. 1, 2).

Назначение глюкокортикоидов даже в небольшой дозе (15 мг/сут) дает выраженный положительный эффект, что служит дополнительным критерием дифференциальной диагностики.

ФМ длительное время была синонимом миофасциальных болей и характеризуется диффузной симметричной болью в туловище и конечностях, наличием специфических чувствительных точек. При ФМ (в отличие от МФС) давление на болезненные точки не вызывает мышечного напряжения и распространения боли в другие области. Болевые точки обычно располагаются в затылочной области, шее, межлопаточной области, пояснице, ягодицах. У больных с ФМ часто отмечаются астения, депрессия и болевые синдромы другой локализации.

В целом диагноз ФМ синдромальный, и в то же время – диагноз исключения. Наличие другого заболевания не исключает диагноз ФМ: она встречается у 55% больных остеоартрозом, у 37% больных ревматоидным артритом, у 61% больных системной красной волчанкой. Дифференциальная диагностика ФМ должна в первую очередь проводиться с МФС (см. таблицу).

В лечении МФС применяют комплексный подход. Он включает воздействие на все уровни, вовлеченные в формирование порочного круга болевого синдрома.

Первостепенное значение приобретают методы местного воздействия на измененные мышечно-связочные структуры в сочетании с применением миорелаксантов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Среди миорелаксантов особое место занимает мидокалм (толперизон), оказывающий преимущественно центральное миорелаксирующее действие. Снижение мышечного тонуса при приеме препарата обусловлено угнетающим влиянием на каудальную часть ретикулярной формации, подавлением спинномозговой рефлекторной активности, центральным н-холинолитическим действием. Препарат характеризуется центральным аналгезирующим и легким сосудорасширяющим действием. Мидокалм назначают внутрь по 150 мг 3 раза в сутки. Его можно вводить внутримышечно по 1 мл (100 мг) 2 раза в сутки или внутривенно на физиологическом растворе 1 раз в сутки. Важным преимуществом мидокалма перед другими миорелаксантами является отсутствие седативного эффекта и мышечной слабости при его приеме. Большое значение придается традиционным эффективным и безопасным НПВП, в частности аэрталу. Ацеклофенак (аэртал) – дериват фенилуксусной кислоты. Помимо основного фармакологического эффекта, характерного для всех НПВП, – блокады циклооксигеназы, аэртал подавляет синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли α). Препарат был синтезирован в 1982 г. и сегодня широко используется во врачебной практике более чем в 60 странах мира. К настоящему времени лечение им

получили более 80 млн человек. Ацеклофенак не кумулируется в организме и не изменяет свою фармакокинетику в зависимости от возраста, поэтому его можно принимать пожилым людям. Пиковая концентрация аэртала в плазме достигается через 1,4–2,8 ч после однократного приема 100 мг. Препарат полностью метаболизируется в печени, период полувыведения составляет 4 ч. Аэртал выпускается в виде таблеток для перорального приема по 100 мг. Препарат рекомендуется принимать по 1 таблетке 2 раза в сутки, запивая достаточным количеством жидкости, независимо от приема пищи. Аэртал обладает хорошей переносимостью и профилем безопасности. Он крайне редко по сравнению с другими НПВП вызывает НПВП-гастропатию, а также другие нежелательные явления – повышение артериального давления, уровня печеночных ферментов, патологию почек [10–13].

Алгоритм лечения МФС:

1) создание покоя пораженной мышце;
2) назначение миорелаксантов;
3) локальные инъекции анестетиков в область ТТ;
4) аппликации гелей, мазей, крема;
5) НПВП;
6) иглорефлексотерапия;
7) горячее влажное обертывание пораженной мышцы;
8) упражнения на растяжение мышц + мягкие миорелаксирующие техники, расслабляющий массаж;
9) лечение основного заболевания (при вторичном МФС).

Дифференциальная диагностика у больного с миалгиями часто представляет большие трудности, поэтому для постановки окончательного диагноза и назначения адекватной терапии необходим тщательный учет всех имеющихся признаков заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005;288 с.
[Klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya. Under edition of Nasonov EL. Moscow: GEOTAR-Media; 2005;288 s.]
2. Гвоздик М. Дифференциальная диагностика и лечение при мышечном синдроме. Здоров'я України. 2006;24:1.
[Gvozdik M. Differentsial'naya diagnostika i lechenie pri myshechnom sindrome. Zdorov'ya Ukraini. 2006;24:1.]
3. Бушенева СН, Кадыков АС, Пирадов МА. Миофасциальный синдром: от теории к практике. Российский медицинский журнал. 2005;22:1457–62.
[Busheneva SN, Kadykov AS, Piradov MA. Miofastsial'nyy sindrom: ot teorii k praktike. Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal. 2005;22:1457–62.]
4. Стерлинг Дж. Вест. Секреты ревматологии. М.: Бином; 2001;768 с.
[Sterling Dzh. Vest. Sekrety revmatologii. Moscow: Binom; 2001;768 s.]
5. Внутренние болезни по Тинсли – Харрисону. Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера. М.: Практика; 2005.
[Vnutrennie bolezni po Tinsli – Kharrisonu. Under edition Fauchi E, Braunval'da Yu, Issel'bakhera K. Moscow: Praktika; 2005.]
6. Рэфтэри ЭТ, Лим Э. Дифференциальный диагноз. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ; 2008;511 с.
[Refteri ET, Lim E. Differentsial'nyy diagnoz. Translation from English. Moscow: MEDpress-inform; 2008;511 s.]
7. Kippel JH (ed). Primer on Rheumatic Diseases. 12th ed. Atlanta: Arthritis Foundation; 2001;703 p.
8. Blotman F, Branco J. Fibromyalgia – Daily Aches and Pain. Chantilly, France: Editions Privat; 2007;253 p.
9. Hakim AJ, Clunie GRP. Oxford Handbook of Rheumatology. 2nd ed. Oxford: Oxford medical publications; 2008;640 p.
10. Bort R, Ponsoda X, Carrasco E et al. Metabolism of aceclofenac in humans. Drug Metab Dispos. 1996;24:834–41.
11. Hinz B, Rau T, Augel D et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. Clin Pharmacol Therap. 2003;74:222–35.
12. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler J et al. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. Clin Rheumatol. 1997;16(1):32–8.
13. Masso Gonzalez EL, Patrignani P, Tacconelli S, Garcia Rodriguez. LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. Arthr Rheum. 2010;62(6):1592–601.

Уважаемые коллеги!

Мы рады пригласить вас на четвертый Междисциплинарный международный конгресс «Manage pain» («Управляй болью!»), который состоится 22–23 ноября 2013 г. в Москве в гостинице «Холидей Инн Москва Сокольники» (ул. Русаковская, 24).

MANAGE PAIN
ВМЕСТЕ ПРОТИВ БОЛИ
MOSCOW
22-23 НОЯБРЯ 2013
МОСКВА
managepain.ru

Конгресс «Управляй болью!» является совместным образовательным проектом Европейской федерации членов Международной ассоциации по изучению боли (EFIC), Ассоциации междисциплинарной медицины (АММ), Российского общества по изучению боли (РОИБ) и Российского общества по изучению головной боли (РОИГБ).

Цели проекта – распространение среди врачей передовых знаний по проблеме боли, улучшение коммуникации между врачами различных специальностей, занимающимися проблемой боли, а также международный обмен опытом по организации помощи и лечению пациентов с различными болевыми синдромами. В конференции примут участие ведущие отечественные и зарубежные эксперты по проблеме боли.

Предстоящая конференция будет мультидисциплинарной. На конференцию приглашаются неврологи, терапевты, анестезиологи, ревматологи, психиатры, урологи, гастроэнтерологи, эндокринологи и врачи других специальностей.

Официальный сайт конгресса *www.managepain.ru*

Желаем всем участникам успешной работы и интересного общения.

Оргкомитет конгресса

ОБЗОР

Роль интерлейкина 6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите

Е.В. Удачкина, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. акад. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое, системное аутоиммунное заболевание. Одной из основных причин смертности при РА являются сердечно-сосудистые катастрофы, обусловленные атеросклерозом сосудов. В обзоре представлены результаты исследований, посвященных изучению роли интерлейкина (ИЛ) 6 в развитии аутоиммунного воспаления и сердечно-сосудистых заболеваний. Рассмотрена связь ИЛ6, воспаления и липидного спектра крови. Уделено внимание липид-снижающему и плейотропному действию статинов. Представлены сведения о влиянии ингибиторов рецепторов ИЛ6 (тоцилизумаб – ТЦЗ) на уровень липидов крови при РА. Значение ИЛ6 в патогенезе атеросклероза при РА и влияние ТЦЗ на развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: *интерлейкин 6, атеросклероз, липидный спектр, статины, воспаление, ревматоидный артрит, тоцилизумаб.*
Контакты*: Елена Васильевна Удачкина* ***helen.udachkina@gmail.com***

Для ссылки: *Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2013;(3):25–32.*
[Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology. 2013;(3):25–32.]

Role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis

E.V. Udachkina, D.S. Novikova, T.V. Popkova, E.L. Nasonov
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease. Coronary vascular events caused by atherosclerosis are one of the leading causes of death in RA. The review gives the results of studies of the role of interleukin-6 (IL-6) in the development of autoimmune inflammation and cardiovascular diseases. The link between IL-6, inflammation, and blood lipid spectrum is considered. Attention is focused on the lipid-lowering and pleiotropic effects of statins. There is information of the effects of IL-6 receptor inhibitors (Tocilizumab – TCZ)) on blood lipid levels in RA. The implication of IL-6 in the pathogenesis of atherosclerosis in RA and the effects of TCZ on the development and progression of atherosclerosis need future investigations.

Key word: *interleukin-6, atherosclerosis, lipid spectrum, statins, inflammation, rheumatoid arthritis, tocilizumab.*
Contact*: Elena Vasilyevna Udachkina* ***helen.udachkina@gmail.com***

Ревматоидный артрит (РА) – воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом периферических суставов и поражением внутренних органов. Средняя продолжительность жизни больных РА на 5–15 лет меньше, чем в общей популяции [1, 2]. Одной из основных причин смертности при РА являются сердечно-сосудистые катастрофы – инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и внезапная сердечная смерть, – обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклероза сосудов [3, 4]. При этом повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РА лишь отчасти обусловлен традиционными факторами [5]. Ключевая роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА принадлежит воспалению.

Атеросклероз и воспаление

Атеросклероз – хроническое воспалительное заболевание, поражающее сосуды крупного и среднего калибра. В основе патогенеза атеросклероза лежат два взаимосвязанных процесса: дислипидемия и хроническое воспаление [6–9]. Согласно современной теории, пусковым механизмом в развитии атеросклероза является накопление холестерина под эндотелием сосудов и его окисление. Эти процессы стимулируют развитие иммунного ответа, приводя к хроническому воспалению стенки артерии [10, 11].

Наряду с активированными Т-клетками и макрофагами атеросклеротические бляшки содержат небольшое количество активированных В-клеток, тучных клеток и дендритных клеток. Клеточный состав атеросклеротической бляшки и воспалительного инфильтрата синовиальной оболочки при РА одинаков (локальное накопление моноцитов, макрофагов, Т-клеток) [12].

Доказано, что при атеросклерозе и РА существует сходный профиль активации системного и местного иммунитета (усиление Th1-иммунного ответа): активация Т-клеток и тучных клеток, продукция провоспалительных цитокинов, повышение уровня α-металлопротеиназ, способствующее разрушению внеклеточного матрикса, а также увеличение экспрессии молекул адгезии лейкоцитов [13, 14].

В развитии атеросклероза также участвуют эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов. Они опосредуют хемотаксис лейкоцитов, разрушение внеклеточного матрикса. Все клетки, вовлеченные в развитие атеросклероза, способны как вырабатывать цитокины, так и реагировать на их действие.

В патогенезе атеросклероза цитокины играют двойственную роль: провоспалительные и Th1-зависимые цитокины способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза, в то время как противовоспалительные цитокины, связанные с регуляторными Т-клетками (T-reg), демонстрируют отчетливое антиатерогенное действие [11].

Среди большого количества цитокинов, синтезируемых активированными Т-клетками, макрофагами и В-клетками, ключевая роль в развитии аутоиммунного воспаления и сердечно-сосудистых катастроф принадлежит интерлейкину (ИЛ) 6.

Структура и функции ИЛ6

ИЛ6 – многофункциональный провоспалительный цитокин с молекулярной массой 26 кДа, который вырабатывается различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, в том числе макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, Т- и В-клетками, дендритными клетками [15]. Посредством стимуляции В-лимфоцитов ИЛ6 индуцирует синтез иммуноглобулинов, а также участвует в дифференцировке цитотоксических Т-лимфоцитов. ИЛ6 – единственный цитокин, непосредственно индуцирующий синтез острофазовых белков (ОФБ) в гепатоцитах [16]. У больных РА наблюдается строгая корреляция между сывороточной активностью ИЛ6 и уровнем ОФБ в крови, таких как СРБ, α_1-антитрипсин, фибриноген и гаптоглобин. Сигнал от ИЛ6 передается через уникальную систему ИЛ6-рецептора (ИЛ6Р). ИЛ6Р состоит из двух полипептидных цепей: α-цепь – это собственно рецептор ИЛ6 (gp80, CD126); β-цепь – это общая трансдуцерная молекула (gp130, CD130). Действие ИЛ6 реализуется через систему JAK-STAT, состоящую из янус-киназы (JAK), а также из сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции (STAT) [17].

ИЛ6 и сердечно-сосудистые заболевания

Повышение уровня ИЛ6 коррелирует с риском развития коронарной болезни сердца, является предиктором возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с клинически стабильной коронарной болезнью, доказанной ангиографически. Помимо этого, при нестабильной стенокардии и ИМ повышенный уровень ИЛ6 связан с неблагоприятным прогнозом [18–20]. При увеличении концентрации ИЛ6 на 1 пг/мл относительный риск развития повторного ИМ или внезапной смерти возрастает в 1,7 раза [21]. Повышенный уровень ИЛ6 перед аортокоронарным шунтированием ассоциируется с окклюзией шунта в раннем послеоперационном периоде, а также предсказывает развитие отсроченных сердечно-сосудистых событий [22]. Y. Seino и соавт. [23] обнаружено, что в артериях, пораженных атеросклерозом, уровни экспрессии мРНК ИЛ6 выше в 10–40 раз, чем в артериях без признаков атеросклероза. В утолщенной интиме атеросклеротического дефекта отмечено наличие транскрипта гена ИЛ6. Кроме того, установлено, что ИЛ6 является независимым биомаркером атеросклероза сонных артерий у пациентов с умеренным и тяжелым коронарным поражением [24]. J. Amar и соавт. [25] также показали, что квартили концентрации ИЛ6, независимо от традиционных факторов риска, положительно коррелируют с наличием атеросклеротических бляшек в сонных и бедренных артериях по данным дуплексного сканирования. Уровень ИЛ6 значимо выше у пациентов с дислипидемией IIа- и IIб-типа, чем в контрольной группе здоровых, и коррелирует с толщиной интима – медиа (ТИМ) [26]. Более того, высокий уровень ИЛ6 у пациентов с мерцательной аритмией – независимый предиктор инсульта [27].

Нельзя не отметить связь между ИЛ6 и системой гемостаза. Показано, что тромбин играет важную роль в прогрессировании атеросклероза, оказывая мощное митогенное действие на гладкомышечные клетки сосудов. Тромбин дозозависимо индуцирует экспрессию мРНК и белка ИЛ6 [28], а ИЛ6 в свою очередь увеличивает количество тромбоцитов в циркулирующей крови [29] и активирует их *in vitro* [30]. Кроме того, ИЛ6 увеличивает концентрацию фибриногена плазмы и снижает концентрацию свободного протеина S. Эти изменения тромбоцитов и коагуляционной фазы гемостаза, вызванные действием ИЛ6, могут приводить к патологическому тромбозу и нестабильности бляшки [25, 31].

Роль полиморфизма гена ИЛ6

В рамках Западно-Шотландского исследования профилактики ишемической болезни сердца WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) изучено влияние полиморфизма гена *ИЛ6-174 G/C* на риск развития коронарной болезни сердца. В зависимости от проводимого лечения (правастатин или плацебо – ПЛ) пациенты были разделены на 2 группы. В группе пациентов, получавших правастатин, риск ССЗ у носителей генотипа CC был значимо ниже независимо от наличия традиционных факторов. Хотя у мужчин с генотипом CC исходный уровень ИЛ6, СРБ и фибриногена был недостоверно выше, терапия статинами в этой группе приводила к значимо большему снижению уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) по сравнению с носителями генотипов GG и GC. В группе ПЛ значимой связи между высоким риском ССЗ и генотипом -174CC не выявлено [32]. J.M. Fernandez-Real и соавт. [33] показали, что уровень триглицеридов (ТГ) плазмы, ТГ липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), свободных жирных кислот как натощак, так и после нагрузки глюкозой выше у гомозиготных носителей -174G, чем у носителей С-аллеля. При этом уровень наиболее антиатерогенной субфракции ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) 2 у носителей GG был ниже. Однако на концентрацию общего холестерина (ОХС) и ХС ЛПНП полиморфизм *ИЛ6-174 G/C* влияния не оказывал. Пациенты в сравниваемых группах были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела. Также у носителей G-аллеля отмечалась тенденция к более высокому уровню ИЛ6 (9,9±6,9 против 6,85±1,7 пг/мл; p=0,09). Интересны данные H.K. Berthold и соавт. [34], полученные при изучении большой группы пациентов (n=2321). Установлена связь между одиночным полиморфизмом *ИЛ6-174 G/C* и концентрацией в сыворотке такого независимого фактора риска ССО, как липопротеин (а) – ЛП(а). Так, у носителей С-аллеля уровень ЛП(а) был значимо выше. Корреляция оставалась достоверной и после поправки на пол, возраст, индекс массы тела, уровень сывороточных липопротеинов, длительность курения, наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета.

В других исследованиях прослежена связь между генотипом GG и развитием сосудистой деменции [35], а также окклюзионной болезни периферических артерий [36]. В исследовании D. Fishman и соавт. [37], включавшем 102 здоровых добровольца, показано, что уровень ИЛ6 в плазме значительно ниже при наличии С-аллеля. Кроме того, S. Henningsson и соавт. [38] продемонстрировали связь генотипа CC у женщин с более низким уровнем ОХС, ХС ЛПНП и ТГ. При этом у мужчин данный генотип был ассоциирован с повышенным уровнем ТГ. Однако в данном исследовании связи между генотипом и уровнем ИЛ6 не выявлено. Уста-

новлено, что у здоровых гомозиготных носителей генотипа ИЛ6-174С количество тромбоцитов значительно ниже, чем у гомозиготных носителей G-аллеля [39]. Это же касалось и количества лейкоцитов в периферической крови. В то же время у пациентов с коронарной болезнью сердца выявлена положительная корреляция между генотипом СС и развитием фибрилляции предсердий [40]. Помимо этого, у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, генотип СС являлся независимым фактором риска смерти, а также ассоциировался с более высокой частотой развития сердечно-сосудистых событий [41].

V.F. Panoulas и соавт. [42] оценили связь между полиморфизмом *ИЛ6-174 G/C*, ожирением, курением и наличием ССЗ у больных РА (n=383). Для оценки функциональности изучаемого полиморфизма у 135 больных РА был исследован уровень сывороточного ИЛ6. Частота ССЗ была выше у носителей С-аллеля (26,2% против 17,0%, p=0,041). Указанная зависимость оставалась достоверной и после поправки на традиционные факторы риска ССЗ (ОР – 1,92; 95% ДИ – 1,03–3,58, p=0,041). Также у носителей С-аллеля был значимо выше и уровень ИЛ6. В то же время активную форму РА чаще диагностировали у гомозиготных носителей G-аллеля [43]. R. Palomino-Morales и соавт. [44] обследовали 311 больных РА (228 женщин и 83 мужчины). Выявлено, что у гомозиготных носителей G-аллеля по сравнению с пациентами с гетерозиготным генотипом ИЛ6174-G отмечалась более выраженная дисфункция эндотелия (эндотелий-зависимая вазодилатация: 4,2±6,6% против 6,0±3,3%, p=0,02). При этом отличий в распределении по генотипу и аллелям по сравнению с группой контроля не выявлено.

Результаты приведенных исследований достаточно противоречивы и не позволяют сделать однозначный вывод о значении полиморфизма ИЛ6. Тем не менее дальнейшее изучение данного вопроса представляется перспективным.

Воспаление, ИЛ6 и липидный спектр крови

ЛПВП подавляют окисление ЛПНП, снижают миграцию моноцитов и стимулируют выведение ХС из клеток артериальной стенки. Это приводит к замедлению развития атеросклероза [45–49]. В исследовании M. Gomaraschi и соавт. [50] у здоровых добровольцев показано, что ЛПВП подавляют продукцию ИЛ6 эндотелиальными клетками и этот эффект прямо пропорционален концентрации ЛПВП (каждые 2 мг/мл белка ЛПВП снижают продукцию ИЛ6 на 58,2%). При низком уровне ЛПВП медиана концентрации ИЛ6 значительно выше (2,54 пг/мл), чем при среднем и высоком уровне ЛПВП (1,31 и 1,47 пг/мл соответственно). Таким образом, ЛПВП способны ограничивать проатерогенное влияние как острого, так и хронического воспаления.

В то же время, влияя на метаболизм липидов, ИЛ6 приводит к уменьшению концентрации ЛПВП и ЛПНП и увеличению содержания ТГ [51–53]. ИЛ6 увеличивает экспрессию рецепторов к ЛПОНП в различных тканях (сердце, жировая ткань, печень), в результате чего снижается их уровень в крови [54]. Помимо этого, ИЛ6 нарушает соотношение атерогенных и антиатерогенных липидов, липопротеинов и их белковых компонентов (апоВ/апоА1, ОХС/ЛПВП и ЛПНП/ЛПВП) [52, 55, 56].

Уже на ранней стадии атеросклероза, вследствие ферментной неокислительной модификации, ЛПНП превращаются в атерогенные молекулы (Ф-ЛПНП), которые активируют комплемент и макрофаги. Ф-ЛПНП накапливаются в гладкомышечных клетках сосудов, стимулируя экспрессию gp130 и секрецию ИЛ6 [57]. В свою очередь комплекс ИЛ6/растворимый ИЛ6Р (ИЛ6/рИЛ6Р) также стимулирует экспрессию мРНК и поверхностного белка gp130 в гладкомышечных клетках сосудов [58, 59].

ИЛ6, ангиотензин II и атеросклероз

В рамках патогенеза атеросклероза рассмотрим связь ИЛ6, ангиотензина II, окисленных ЛПНП (оксЛПНП). Y. Funakoshi и соавт. [60] показали, что ангиотензин II дозозависимо увеличивает экспрессию мРНК и белка ИЛ6 в гладкомышечных клетках сосудов крыс. S. Keidar и соавт. [61] проанализировали роль ИЛ6 в качестве медиатора клеточного захвата оксЛПНП, опосредованного ангиотензином II. Инкубация перитонеальных макрофагов с ИЛ6 или введение ИЛ6 мышам приводили к усилению разрушения оксЛПНП макрофагами и экспрессии мРНК CD36. CD36 – мембранный белок, который экспрессируется на поверхности некоторых клеток, особенно макрофагов, и является компонентом врожденного иммунитета. CD36 связывает оксЛПНП, фосфолипиды и жирные кислоты. Кроме того, совместное введение мышам антител к ИЛ6Р и рецепторам ангиотензина II уменьшало захват оксЛПНП макрофагами и экспрессию CD36 по сравнению с изолированным воздействием ангиотензина II. Наконец, введение ангиотензина II ИЛ6 (-/-) мышам не влияло на захват оксЛПНП макрофагами и уровень белка CD36. Поглощение оксЛПНП макрофагами является характерным признаком ранней стадии атеросклеротического поражения. Таким образом, атерогенные свойства ангиотензина II частично связаны с его способностью усиливать захват оксЛПНП макрофагами, и в этом процессе ИЛ6 играет ключевую роль [61, 62].

Статины

Говоря о взаимосвязи воспаления и системы транспорта ХС крови, необходимо остановиться на плеотропных эффектах статинов, широко представленных в многочисленных обзорах литературы [63–68].

M. Jougasaki и соавт. [69] изучили влияние статинов на хемотаксис моноцитов и экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP1), опосредованные действием ИЛ6. MCP1 играет ключевую роль в проникновении моноцитов и тучных клеток сквозь интиму артерии. Это приводит к нарушению внутриклеточной коммуникации, стимулирует дифференцировку моноцитов в макрофаги и дегрануляцию тучных клеток. Авторами показано, что в культуре эндотелиальных клеток аорты посредством подавления сигнального каскада JAK/STAT статины уменьшают хемотаксис моноцитов и экспрессию MCP1, обусловленные действием комплекса ИЛ6/рИЛ6Р.

СРБ вырабатывается главным образом гепатоцитами в ответ на действие ИЛ6. Для этого требуется связывание ИЛ6 с родственными рецепторами, что приводит к активации и фосфорилированию фактора транскрипции STAT3. C. Arnaud и соавт. [70] показали, что статины снижают индуцированное ИЛ6 фосфорилирование STAT3 в гепатоцитах. Помимо этого, подавляя геранилгеранилтрансферазу, статины непосредственно в гепатоцитах снижают ИЛ6-опосредованную продукцию СРБ. В исследовании O.Y. Park и соавт. [71] были изучены эффекты терапии симвастатином (40 мг/сут в

течение 2 мес, n=20) у пациентов с острым коронарным синдромом и нормальным уровнем ХС ЛПНП (<130 мг/дл). При сравнении с группой ПЛ (n=20) установлено, что независимо от степени снижения уровня ХС ЛПНП симвастатин приводит к уменьшению концентрации СРБ и ИЛ6.

H. Lopponow и соавт. [72], изучая противовоспалительный эффект статинов у человека, применили оригинальную модель цитокин-опосредованного взаимодействия гладкомышечных клеток сосудов и моноцитов. Рекомбинантные ИЛ1, фактор некроза опухоли α и ИЛ6 оказывали синергичное действие на продукцию ИЛ6. При этом стандартные противовоспалительные препараты аспирин и индометацин уменьшали этот эффект на 60%. Симвастатин, аторвастатин, флувастатин и правастатин снижали продукцию ИЛ6 на 53; 50; 64 и 60% соответственно. Описанный эффект статинов зависит от дозы. Комбинация статинов с аспирином и/или индометацином приводила к полному подавлению синергичной стимуляции. Эти препараты блокируют фосфорилирование STAT3, что указывает на аутокринную роль ИЛ6 в описанном синергизме. Результаты приведенного исследования доказывают, что статины способны влиять на атеросклероз посредством воздействия на цитокин-опосредованные механизмы воспаления в сосудистой стенке.

Влияние ингибиторов рецепторов ИЛ6 на уровень липидов крови

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) эффективны в лечении РА. Предполагают, что важная роль в патогенезе РА принадлежит повышенной выработке ИЛ6 [73]. Тоцилизумаб (ТЦЗ) представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG1), которые, связываясь с мИЛ6Р и рИЛ6Р, подавляют оба сигнальных пути ИЛ6-зависимой клеточной активации [74].

В клиническом исследовании «случай – контроль», проведенном в рамках исследования SAMURAI [75], изучали влияние ТЦЗ на метаболизм липидов. В группе ТЦЗ (8 мг/кг внутривенно каждые 4 нед) через 3 мес лечения отмечалось повышение уровня ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, АпоА1 и АпоА2. При этом значимого изменения уровня АпоВ, индекса атерогенности и соотношения ОХС/ХС ЛПВП не отмечено. Изменения DAS28 – СОЭ имели отрицательную связь с уровнем ОХС. В группе контроля со стандартной терапией базисными противовоспалительными препаратами все указанные показатели через 3 мес оставались на прежнем уровне.

В исследовании SATORI у больных РА в группе ТЦЗ нетощаковые уровни ОХС, ТГ и ХС ЛПНП в крови были повышены у 36; 20 и 28% пациентов соответственно. В группе ТЦЗ также отмечалось увеличение концентрации ХС ЛПВП. В связи с этим, индекс атерогенности, вычисленный по формуле (ОХС – ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП, в течение 24 нед исследования не изменялся [76]. Повышение уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ на фоне терапии ТЦЗ отмечено и в исследование LITHE [77]. R.N. Maini и соавт. [78] в рамках исследования CHARISMA продемонстрировали умеренное повышение нетощакового уровня ОХС и ТГ.

Возможно, что транзиторное повышение уровня ОХС, ХС ЛПНП и ТГ обусловлено снижением воспалительной активности на фоне терапии ТЦЗ.

Недавно опубликованы результаты еще одного исследования, посвященного изучению влияния ТЦЗ на показатели воспаления и липидного спектра крови. По сравнению с группой плацебо значимых различий в степени повышения концентрации ХС ЛПНП в группе ТЦЗ не выявлено. Наиболее выражено относительно исходного уровня увеличилась концентрация ЛПОНП/хиломикронов и ТГ ЛПОНП. Уровень малых плотных частиц ЛПНП не изменялся. Также в группе ТЦЗ была выше концентрация ХС ЛПВП, которая увеличивалась преимущественно за счет малых частиц. В группе ТЦЗ отмечено большее повышение уровня ЛПВП-связанного антиоксидантного фермента параоксоназы. При этом уровень таких атерогенных маркеров, как ЛПВП-связанный SAA и sPLA2-IIA, снижались. В группе ТЦЗ уменьшились уровень маркеров воспаления (вчСРБ, гаптоглобин) и протромботических маркеров (Д-димер, ЛП(а), фибриноген), а также индекс DAS28 [79]. Приведенные данные можно дополнить результатами исследования N. Sattar и соавт. [80]. В группе ТЦЗ отмечено повышение уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, АпоА1 и АпоВ. При этом индекс атерогенности (ОХС/ХС ЛПВП) увеличился лишь на 7%, а соотношение АпоВ/АпоА1 не менялось. Как и в указанном выше исследовании, в группе ТЦЗ наблюдалось снижение таких показателей, как DAS28, hs-СРБ, СОЭ, гаптоглобин, SAA, ЛП(а). При этом выявлена статистически значимая (хотя и невыраженная) корреляция между динамикой показателей липидного спектра, активности заболевания и маркеров воспаления.

Описанные эффекты ТЦЗ потенциально могут снижать риск ССО у больных РА, получающих лечение данным ГИБП. Однако эти результаты требует дальнейшего клинического подтверждения. В настоящий момент отсроченное влияние ТЦЗ в целом на сердечно-сосудистый риск остается неясным.

Тоцилизумаб и статины

Поскольку ИЛ6-зависимое воспаление подавляет активность печеночного цитохрома Р450 (CYP450), на фоне лечения ТЦЗ рекомендуется более тщательный мониторинг действия лекарственных препаратов (аторвастатин, блокаторы кальциевых каналов, циклоспорин и др.), метаболизирующихся с участием этого фермента [74]. Кроме того, в исследовании SATORI в группе контроля у 8 и 11% больных РА отмечалось повышение уровня АСТ и АЛТ соответственно, в то время как в группе ТЦЗ – у 3 и 5% [76]. Повышение уровня трансаминаз наблюдалось и в других исследованиях терапии ТЦЗ [78, 81]. Эти изменения, как правило, были легкой или средней степени тяжести и носили транзиторный характер.

M.C. Genovese и соавт. [82] показано, что у пациентов, исходно получающих статины, терапия ТЦЗ приводила к менее выраженному повышению уровня ХС ЛПНП по сравнению с группой монотерапии ТЦЗ. Кроме того, отсроченное назначение статинов (уже после начала терапии ТЦЗ) сопровождалось снижением уровня ХС ЛПНП ниже исходных значений. При этом частота возникновения таких нежелательных явлений, как миалгия, мышечно-скелетная боль и артралгия, в группе монотерапии ТЦЗ и в группе с исходным приемом статинов была одинаковой (2,4 и 2,7% соответственно). Транзиторное повышение уровня АЛТ (>3 ВГН) в этих группах также было сопоставимым.

Результаты основных исследований влияния ТЦЗ на липидный спектр крови у больных РА отражены в таблице.

Результаты основных исследований влияния ТЦЗ на липидный спектр крови у больных РА

Источник	Число больных РА	Тип исследования (длительность, нед)	Результаты
SAMURAI [75]	19	Исследование «случай – контроль» (12)	Повышение уровня ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, АпоА1, АпоА2. Уровень АпоВ, индекс атерогенности (ОХС/ХС ЛПВП) не менялись. DAS28 и уровень СОЭ находились в обратной зависимости от уровня ОХС
SATORI [76]	125	Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое (24)	Повышение нетощакового уровня ОХС у 36%, ТГ у 20%, ХС ЛПНП у 28%, ХС ЛПВП. Индекс атерогенности (ОХС/ ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП не менялся
LITHE [77]	1196	Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое (96)	Повышение уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ
CHARISMA [78]	359	Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое (20)	Повышение нетощакового уровня ОХС, ТГ
[79]	132	Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое (24)	Недостоверное повышение уровня ХС ЛПНП. Концентрация малых плотных частиц ЛПНП без динамики. Повышение уровня ТГ ЛПОНП, ЛПОНП/хиломикроны, ЛПНП, ЛПВП (за счет малых частиц). В группе ТЦЗ большее повышение уровня ЛПВП-связанного антиоксидантного фермента параоксоназы. Снижение уровня ЛПВП-связанного SAA, sPLA2-IIA, ЛП(а), DAS28
[80]	1374	Плацебоконтролируемое (24)	Повышение уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, АпоА1 и АпоВ. Индекс атерогенности (ОХС/ХС ЛПВП) увеличился мало, соотношение АпоВ/АпоА1 не менялось. Снижение DAS28, показателей hs-СРБ, СОЭ, гаптоглобина, SAA, ЛП(а) в группе ТЦЗ. Выявлена корреляция между динамикой показателей липидного спектра, активности заболевания и маркеров воспаления
[82]	195	Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое (24)	Повышение уровня ХС ЛПНП менее выражено в группе ТЦЗ+статин, чем в группе ТЦЗ. Назначение статинов после начала терапии ТЦЗ приводило к снижению уровня ХС ЛПНП ниже исходных значений. Частота развития основных побочных эффектов была сопоставима

Заключение

РА – заболевание с доказано высоким кардиоваскулярным риском, увеличение которого связано не только с ТФР, но и с едиными иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе развития РА и атеросклероза. Среди большого количества цитокинов ключевая роль в развитии аутоиммунного воспаления и сердечно-сосудистых катастроф принадлежит ИЛ6. Отрицательное влияние повышенного уровня ИЛ6 на развитие атеросклероза продемонстрировано во многих исследованиях. Статины, посредством плейотропного действия, в том числе снижения уровня ИЛ6, могут предотвращать или замедлять развитие атеросклероза и положительно влиять на течение РА. При этом липид-снижающий эффект статинов при РА сохраняет свое классическое противоатерогенное действие. Эффективный в лечении РА препарат ТЦЗ подавляет оба сигнальных пути ИЛ6-зависимой клеточной активации. Показано, что терапия данным биологическим препаратом приводит к транзиторному повышению уровня липидов крови. В то же время имеются указания на то, что применение статинов во время терапии ТЦЗ положительно влияет на липидный спектр крови, не увеличивая частоту нежелательных явлений (миалгия, мышечно-скелетная боль, артралгия транзиторное повышение уровня АЛТ). Тем не менее отсроченное влияние ТЦЗ в целом на сердечно-сосудистый риск, а также на развитие и прогрессирование атеросклероза у больных РА в настоящий момент остается неясным. Эти вопросы являются важной областью будущих исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа;2008. [Nasonov EL, Karateev DE. Revmatoidnyy artrit. Pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoy. M.: GEOTAR-Media;2008.]
2. Weinblatt ME, Kuritzky L. RAPID: rheumatoid arthritis. J Fam Pract 2007;56(4 Suppl):S1–7.
3. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа;2010;678–702. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Ateroskleroz pri revmaticheskikh zabolevaniyakh. V kn.: Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii. M.: GEOTAR-Media;2010;678–702.]
4. Peters MJ, Symmons DP, McCarey DW et al. EULAR evidence-based recomendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis C TASK FORCE 3 Cardiovascular risk management in RAИ. Ann Rheum Dis. 2010;69(2):325P31. DOI: 10.1136/ard.2009.113696. PubMed

PMID: 19773290.
5. Del Rincon I, Williams K, Stern MP et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis Rheum. 2001;44(12):2737–45. DOI: 10.1002/1529-0131(200112)44:12<2737::AID-ART460>3.0.CO;2-#.
6. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. Atherosclerosis. 1999;145(1):33–43. DOI: 10.1016%2FS0021-9150%2899%2900011-8.
7. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. Nature. 2002;417(6890):750–4.
8. Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 2003;14(5):421–30. DOI: 10.1097%2F00041433-200310000-00002.
9. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. Atherosclerosis. 1999;145(1):33–43. DOI: 10.1016%2FS0021-9150%2899%2900011-8.
10. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352(16):1685–95. DOI:10.1056%2FNEJMra043430.
11. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. Physiol Rev. 2006;86(2):515–81. DOI: 10.1152%2Fphysrev.00024.2005.
12. Full LE, Ruisanchez C, Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2009;11(2):217. DOI: 10.1186/ar2631. PubMed PMID: 19435478; PubMed Central PMCID: PMC2688172.
13. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. Am J Med. 2008;121(10 Suppl 1):S21–31. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.06.014.
14. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. Circulation. 1999;100(21):2124–6.
15. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. Blood. 1989;74:1–10.
16. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. Immunol Today. 1994;15(2):74–80. DOI: 10.1016%2F0167-5699%2894%2990137–6.
17. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp 130. Blood. 1995;86:1243–54.
18. Danesh J, Kaptoge S, Mann A et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: Two new prospective studies and a systematic review. PLoS Med. 2008;5(4):e78. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050078.
19. Hoffmeister A, Rothenbacher D, Kunze M et al. Prognostic value of inflammatory markers alone and in combination with blood lipids in patients with stable coronary artery disease. Eur J Intern Med. 2005;16:47–52. DOI: 10.1016%2Fj.ejim.2004.09.008
20. Cesari M, Penninx BW, Newman AB et al. Inflammatory markers and cardiovascular disease (The Health, Aging and Body Composition [Health ABC] Study) Am J Cardiol. 2003;92(5):522–8.
21. Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ et al. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. Am J Cardiol. 2006;98(1):14–8. Epub 2006 Apr 27.
22. Hedman A, Larsson, Thomas P et al. CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Do preoperative inflammatory parameters predict early graft occlusion and late cardiovascular events? Int J Cardiol. 2007 Aug 9;120(1):108–14. DOI: 10.1016%2Fj.ijcard.2006.09.004. Epub 2006 Dec 1.
23. Seino Y, Ikeda U, Ikeda M et al. Interleukin 6 gene transcripts are expressed in human atherosclerotic lesions. Cytokine. 1994 Jan;6(1):87–91. DOI: 10.1016%2F1043-4666%2894%2990013-2.
24. Larsson PT, Hallerstam S, Rosfors S, Wallen NH. Circulating markers of inflammation are related to carotid artery atherosclerosis. Int Angiol. 2005;24:43–51.
25. Amar J, Fauvel J, Drouet L et al. Interleukin 6 is associated with subclinical atherosclerosis: a link with soluble intercellular adhesion molecule 1. J Hypertens. 2006;24:1083–88. DOI: 10.1097%2F01.hjh.0000226198.44181.0c.
26. Okopien B, Hyper M, Kowalski J et al. A new immunological marker of atherosclerotic injury of arterial wall. Res Commun Mol Pathol Pharmacol. 2001;109(3–4):241–8.
27. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. Am Heart J. 2004;148(3):462–6. DOI: 10.1016%2Fj.ahj.2004.01.026.
28. Tokunou T, Ichiki T, Takeda K et al. Thrombin induces interleukin-6 expression through the cAMP response element in vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21(11):1759–63. DOI: 10.1161%2Fhq1101.098489.
29. Williams N, Bertoncello I, Jackson H et al. The role of interleukin 6 in megakaryocyte formation, megakaryocyte development and platelet production. Ciba Found Symp. 1992;167:160–70; discussion 170–3. DOI: 10.1002%2F9780470514269.ch10.
30. Oleksowicz L, Mrowiec Z, Zuckerman D et al. Platelet activation induced by interleukin-6: evidence for a mechanism involving arachidonic acid metabolism. Thromb Haemost. 1994;72(2):302–8.
31. Burstein SA. Effects of interleukin 6 on megakaryocytes and on canine platelet function. Stem Cells. 1994;12:386–93.
32. Basso F, Lowe GDO, Rumley A et al. Interleukin-6 –174G>C polymorphism and risk of coronary heart disease in West of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22(4):599–604. DOI: 10.1161%2F01.ATV.0000013283.84306.1A.
33. Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J et al. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(3):1334–9. DOI: 10.1210%2Fjc.85.3.1334.
34. Berthold HK, Laudes M, Krone W, Gouni-Berthold I. Association between the Interleukin-6 Promoter Polymorphism 2174G/C and Serum Lipoprotein(a) Concentrations in Humans. PLoS ONE 2011;6(9):e24719. DOI: 10.1371/journal.pone.0024719. Epub 2011 Sep 14.
35. Pola R, Gaetani E, Flex A et al. -174 G/C interleukin-6 gene polymorphism and increased risk of multi-infarct dementia: a case-control study. Exp Gerontol. 2002;37(7):949–55. DOI: 10.1016%2FS0531-5565%2802%2900031–1.
36. Flex A, Gaetani E, Pola R et al. The -174 G/C polymorphism of the interleukin-6 gene promoter is associated with peripheral artery occlusive disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2002 Sep;24(3):264–8. DOI: 10.1053%2Fejvs.2002.1711.
37. Fishman D, Faulds G, Jeffery R et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. J Clin Invest. 1998;102(7):1369–76. DOI: 10.1172%2FJCI2629.
38. Henningsson S, Hakansson A, Westberg L et al. Interleukin-6 gene polymorphism -174G/C influences plasma lipid levels in women. Obesity (Silver Spring). 2006;14(11):1868–73.

39. Fernandez-Real J, Vendrell J, Richart C et al. Platelet count and Interleukin 6 Gene polymorphism in healthy subjects. BMC Med Genet. 2001;2:6. Epub 2001 Jun 1.
40. Marcus G, Whooley MA, Glidden D et al. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: Data from the Heart and Soul Study. Am Heart J. 2008;155(2):303–I9. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.09.006. Epub 2007 Oct 25. PubMed PMID: 18215601; PubMed Central PMCID: PMC2247366.
41. Aker S, Bantis C, Reis P et al. Influence of interleukin-6 G-174C gene polymorphism on coronary artery disease, cardiovascular complications and mortality in dialysis patients Nephrol Dial Transplant. 2009 Sep;24(9):2847–51. DOI: 10.1093/ndt/gfp141. Epub 2009 Apr 6. PubMed PMID: 19349293.
42. Panoulas VF, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS et al. Association of interleukin-6 (IL-6)-174G/C gene polymorphism with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: the role of obesity and smoking. Atherosclerosis. 2009 May;204(1):178–83. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.036. Epub 2008 Sep 6. PubMed PMID: 18848327.
43. Pawlik A, Wrzesniewska J, Florczak M et al. IL-6 promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 2005;34(2):109–13. PubMed PMID: 16095005. DOI: 10.1080%2F03009740510026373.
44. Palomino-Morales R, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR et al. Interleukin-6 gene -174 promoter polymorphism is associated with endothelial dysfunction but not with disease susceptibility in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2009 Nov-Dec;27(6):964–70. PubMed PMID: 20149313.
45. Navab M, Hama SY, Anantharamaiah GM et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3. J Lipid Res. 2000;41(9):1495–508. PubMed PMID: 10974057.
46. Navab M, Hama SY, Cooke CJ et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. J Lipid Res. 2000;41(9):1481–94. PubMed PMID: 10974056.
47. Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ et al. Mildly oxidised LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoxonase ratio. J Clin Invest. 1997;99 (8):2005–19. PubMed PMID: 9109446; PubMed Central PMCID: PMC508026.
48. Mackness MI, Arrol S, Durrinton PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. FEBS Lett. 1991;286(1–2):152–4. PubMed PMID: 1650712. DOI: 10.1016%2F0014-5793%2891%2980962–3.
49. Watson AD, Navab M, Hama SY et al. Effect of platelet activating factor-acetylhydrolase on the formation and action of minimally oxidized low density lipoprotein. J Clin Invest. 1995;95(2):774–82. DOI: 10.1172%2FJCI117726. PubMed PMID: 7860760; PubMed Central PMCID: PMC295551.
50. Gomaraschi M, Basilico N, Sisto F et al. High-density lipoproteins attenuate interleukin-6 production in endothelial cells exposed to proinflammatory stimuli. Biochim Biophys Acta. 2005;1736(2):136–43. PubMed PMID: 16135414.
51. Choi E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the contex of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. Ann Rheum Dis. 2009:68(4):460–9. DOI: 10.1136/ard.2008.101964. PubMed PMID: 19286905.
52. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. J Lipid Res. 2004;45(7):1169–96. DOI: 10.1194%2Fjlr.R300019-JLR200. Epub 2004 Apr 21. PubMed PMID: 15102878.
53. Попкова ТВ, Новикова ДС, Новиков АА и др. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2007;5:4–10.
[Popkova TV, Novikova DS, Novikov AA i dr. Rol' narusheniy v sisteme transporta kholesterina krovi v razvitii ateroskleroza pri revmatoidnom artrite. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2007;5:4–10.]
54. Hashizume M, Yoshida H, Koike N et al. IL-6 reduces blood lipid levels via up-regulation of VLDR receptors. Arthritis Rheum. 2009;60(Suppl. 10):s11.
55. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. Eur Heart J. 2000;21(19):1574–83. DOI: 10.1053%2Feuhj.1999.2207. PubMed PMID: 10988009.
56. Subbanagounder G, Wong JW, Lee H et al. Epoxyisoprostane and epoxycyclopentenone phospholipids regulate monocyte chemotactic protein-1 and interleukin-8 synthesis. Formation of these oxidized phospholipids in response to interleukin-1β. J Biological Chemistry. 2002;277(9):7271–81. DOI: 10.1074%2Fjbc.M107602200. Epub 2001 Dec 19. PubMed PMID: 11751881.
57. Klouche M, Rose-John S, Schmiedt W, Bhakdi S. Enzymatically degraded, nonoxidized LDL induces human vascular smooth muscle cell activation, foam cell transformation, and proliferation. Circulation. 2000 Apr 18;101(15):1799–805. DOI: 10.1161%2F01.CIR.101.15.1799. PubMed PMID: 10769280.
58. Klouche M, Bhakdi S, Hemmes M, Rose-John S. Novel path to activation of vascular smooth muscle cells: up-regulation of gp130 creates an autocrine activation loop by IL-6 and its soluble receptor. J Immunol. 1999 Oct 15; 163(8):4583–9. PubMed PMID: 10510402.
59. Nickenig G, Sachinidis A, Michaelson F et al. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by Low density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. Circulation. 1997;95(2):473–78. DOI: 10.1161%2F01.CIR.95.2.473. PubMed PMID: 9008466.
60. Funakoshi Y, Ichiki T, Ito K, Takeshita A. Induction of interleukin-6 expression by angiotensin II in rat vascular smooth muscle cells. Hypertension. 1999;34(1):118–25. DOI: 10.1161%2F01.HYP.34.1.118. PubMed PMID: 10406834.
61. Keidar S, Heinrich R, Kaplan M et al. Angiotensin II administration to atherosclerotic mice increases macrophage uptake of oxidized ldl: a possible role for interleukin-6. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21(9):1464–9. DOI: 10.1161%2Fhq0901.095547. PubMed PMID: 11557673.
62. Kaplan M, Aviram M, Knopf C, Keidar S. Angiotensin II reduces macrophage cholesterol efflux: a role for the AT-1 receptor but not for the ABC1 transporter. Biochem Biophys Res Commun. 2002;290(5):1529–34. DOI: 10.1006%2Fbbrc.2002.6376. PubMed PMID: 11820795.
63. Насонов ЕЛ. Перспективы применения статинов в ревматологии. Русский медицинский журнал. 2003;11:127–6.
[Nasonov EL. Perspektivy primeneniya statinov v revmatologii. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2003;11:127–6.]
64. Gazi IF, Boumpas DT, Mikhailidis DP et al. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins. Clin Exp Rheumatol. 2007;25(1):102–11. PubMed PMID: 17418000.
65. Bisoendial R, Stroes E, Kastelein J, Tak P. Targeting cardiovascular risk in rheumatoid

arthritis: a dual role for statins. Nat Rev Rheumatol. 2010 Mar;6(3):157–64. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.277. Epub 2010 Feb 9. PubMed PMID: 20142814.
66. Abeles AM, Pillinger M. Statins as antiinflammmatory and immunomadulatory agents. A future in rheumatologic therapy? Arthritis Rheum. 2006;54(2):393–407. DOI: 10.1002%2Fart.21521. PubMed PMID: 16447216.
67. Ширинский ИВ, Козлов ВА, Ширинский ВС. Использование статинов - новый подход к терапии аутоиммунных заболеваний. Вестник РАМН. 2009;2:26–31. [Shirinsky IV, Kozlov VA, Shirinsky VS. The use of statins, a new approach to the treatment of autoimmune diseases. Vestnik RAMN. 2009;2:26–31.]
68. Никитина НМ, Ребров АП. Место статинов в комплексной терапии больных ревматоидным артритом. Болезни сердца и сосудов. 2009;4:58–61.
[Nikitina NM, Rebrov AP. Mesto statinov v kompleksnoy terapii bol'nykh revmatoidnym artritom. Bolezni serdtsa i sosudov. 2009;4:58–61.]
69. Jougasaki M, Ichiki T, Takenoshita Y, Setoguchi M. Statins suppress interleukin-6-induced monocyte chemo-attractant protein-1 by inhibiting Janus kinase/signal transducers and activators of transcription pathways in human vascular endothelial cells. Br J Pharmacol. 2010;159(6):1294–303. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00612.x. Epub 2010 Feb 5. PubMed PMID: 20136831; PubMed Central PMCID: PMC2848933.
70. Arnaud C, Burger F, Steffens S et al. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct antiinflammatory effects of statins. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(6):1231–6. DOI: 10.1161%2F01.ATV.0000163840.63685.0c. Epub 2005 Mar 24. PubMed PMID: 15790934.
71. Park OY, Kim SH, Ahn YK et al. Statin reduces C-reactive protein and interleukin-6 in normocholesterolemic patients with acute coronary syndrome. J Chonnam Med. 2008;44:13–6. DOI: 10.4068%2Fcmj.2008.44.1.13.
72. Loppnow H, Zhang L, Buerke M et al. Statins potently reduce the cytokine-mediated IL-6 release in SMC/MNC cocultures. J Cell Mol Med. 2011 Apr;15(4):994–1004. DOI:10.1111/j.1582-4934.2010.01036.x. PubMed PMID: 20158569.
73. Hirano T, Matsuda T, Turner M et al. Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. Eur J Immunol. 1988;18(11):1797–801. DOI: 10.1002%2Feji.1830181122. PubMed PMID: 2462501.
74. Насонов ЕЛ. Применение тоцилизумаба (Актемры) при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;3:18–35.
[Nasonov EL. Primenenie totsilizumaba (Aktemry) pri revmatoidnom artrite. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2009;3:18–35.]
75. Kawashiri SY, Kawakami A, Yamasaki S et al. Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2011;31(4):451–6. DOI: 10.1007/s00296-009-1303-y. Epub 2009 Dec 19. PubMed PMID: 20024554.
76. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. Mod Rheumatol. 2009;19(1):12–19. DOI: 10.1007/s10165-008-0125-1. Epub 2008 Nov 1. PubMed PMID: 18979150; PubMed Central PMCID: PMC2638601.
77. Kremer J. et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage, improves physical function, and increases DAS28 remission rates in RA patients who respond inadequately to methotrexate: The LITHE Study. Presented on 12th June 2009 at EULAR.
78. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin 6 receptor antagonist, tocilizumab in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. Arthritis Rheum. 2006;54(9):2817–29. PubMed PMID: 16947782.
79. McInnes I, Lee JS, Wu W, Sattar NA. Translational, Randomized, Placebo(PBO)-Controlled Study to evaluate the effects of tocilizumab (TCZ) on parameters of lipids and inflammation. Ann Rheum Dis. 2011;70(Suppl3):73.
80. Sattar N, Lee JS, Rowell L, McInnes I. Tocilizumab-induced alterations in lipid and apolipoprotein levels correlate with changes in clinical inflammatory markers in rheumatoid arthritis (RA). Ann Rheum Dis. 2011;70(Suppl3):588.
81. Jones G, Sebba A, Gu J et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. Ann Rheum Dis. 2010 Jan;69(1):88–96. DOI: 10.1136/ard.2008.105197. PubMed PMID: 19297346; PubMed Central PMCID: PMC3747519.
82. Genovese MC, Smolen JS, Emery P et al. Concomitant use of statins in tocilizumab-treated patients with rheumatoid arthritis with elevated low density lipoprotein cholesterol: analysis of five phase 3 clinical trials. Program and abstracts of the American College of Rheumatology (ACR) 2008 Annual Scientific Meeting; October 24–29, 2008; San Francisco, California. Abstract 1672.

ОБЗОР

Генно-инженерные биологические препараты в терапии системной красной волчанки

Е.А. Асеева, С.К. Соловьев, Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. акад. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Системная красная волчанка (СКВ) является прототипом хронического аутоиммунного заболевания. Распространенность СКВ составляет от 20 до 70 случаев на 100 тыс. женщин и варьирует в зависимости от расовой и этнической принадлежности. Несмотря на значительные успехи традиционной терапии, многие проблемы, связанные с ведением этих больных, требуют незамедлительного решения: так у 50-80% больных СКВ выявляются признаки активности и/или частые обострения, около 30% вынуждены прекратить работу, наличие IV класса волчаночного нефрита увеличивает риск развития терминальной почечной недостаточности. За последние 20 лет достигнут огромный прогресс в изучении патогенеза СКВ: найдены биологические мишени для воздействия лекарственных средств и определены принципиально новые терапевтические задачи. Белимумаб – первый генно-инженерный биологический препарат, созданный специально для лечения СКВ, что по праву рассматривается как одно из наиболее крупных достижений ревматологии за последние 50 лет.

Ключевые слова: *системная красная волчанка, диагностика, лечение, генно-инженерные биологические препараты, белимумаб.*
Контакты: *Елена Александровна Асеева* ***eaasseeva@mail.ru***

Для ссылки: *Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Генно-инженерные биологические препараты в терапии системной красной волчанки. Современная ревматология. 2013;(3):33–40.*
[Aseeva EA, Solovyev SK, Nasonov EL. Genetically engineered biological agents in therapy for systemic lupus erythematosus. Modern Rheumatology. 2013;(3):33–40.]

Genetically engineered biological agents in therapy for systemic lupus erythematosus

E.A. Aseeva, S.K. Solovyev, E.L. Nasonov
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a prototype for chronic autoimmune disease. Its prevalence is 20 to 70 cases per 100,000 women and varies by race and ethnicity. Despite considerable progress in traditional therapy, many problems associated with the management of these patients need to be immediately solved: thus, 50-80% are found to have activity signs and/or frequent exacerbations and about 30% of the patients have to stop work; Class IV lupus nephritis increases the risk of terminal renal failure. In the past 20 years great progress has been made in studying the pathogenesis of SLE: biological targets to affect drugs have been sought and fundamentally new therapeutic goals defined. Belimumab is the first genetically biological agent specially designed to treat SLE, which is rightly regarded as one of the most important achievements of rheumatology in the past 50 years.

Key words: *systemic lupus erythematosus, diagnosis, treatment, genetically engineered biological agents, belimumab.*
Contact*: Elena Aleksandrovna Aseeva* ***eaasseeva@mail.ru***

Системная красная волчанка (СКВ) является прототипом хронического аутоиммунного заболевания, характеризующимся гиперпродукцией аутоантител, образованием иммунных комплексов, фиксирующихся на клеточных мембранах различных тканей в присутствии комплемента, развитием воспалительных реакций и тканевого повреждения [1]. Этиология СКВ неизвестна, определенную роль в развитии заболевания играют экологические триггеры: вирус Эпштейна – Барр, воздействие ультрафиолетового света, эстроген-содержащие препараты, кварцевая пыль и курение [2, 3]. Течение СКВ непредсказуемо, классические методы лечения основаны на применении глюкокортикоидов (ГК), цитостатиков (ЦТ) и гидроксихлорохина (ГХ).

Эпидемиология. По разным оценкам, от 70 до 90% пациентов составляют женщины, у которых начало болезни приходится на детородный возраст. Распространенность СКВ составляет от 20 до 70 случаев на 100 тыс. женщин и варьирует в зависимости от расовой и этнической принадлежности – наиболее высокие показатели зафиксированы среди латиноамериканцев, афроамериканцев, африканцев, в том числе проживающих в Карибском бассейне, и азиатов [4]. Ежегодная заболеваемость СКВ – в среднем 5 на 100 тыс. населения. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), в континентальной части США заболеваемость составляет от 1,8 до 7,6 на 100 тыс. в год. По разным сведениям, распространенность СКВ – 52 случая на 100 тыс. населения. По данным National Arthritis Data Working Group (2008), приблизительно 250 тыс. американцев имеют определенную СКВ [5, 6]. Общая выживаемость также варьирует в зависимости от расы и этнической принадлежности. Так, 5-летняя выживаемость составляет около 95% среди белых, 90% среди чернокожих и 87% среди выходцев из Латинской Америки.

Выживаемость и проблемы терапии. Негативное влияние на выживаемость оказывают мужской пол, принадлежность к незащищенным социальным группам, низкий уровень дохода, отсутствие образования и проживание в сельской местности [7]. Основными причинами смерти при СКВ являются развитие нефрита, кардиоваскулярные осложнения (атеросклероз) и инфекции [8]. Несмотря на значительные успехи традиционной терапии, многие проблемы, связанные с ведением этих больных, требуют незамедлительного решения. Так, у 50–80% больных СКВ выявляются признаки активности заболевания и/или частые обострения [8], около 30% вынуждены прекратить работу [9], у 10–30% наличие IV класса волчаночного нефрита (диффузно-проли-

феративный) увеличивает риск развития терминальной почечной недостаточности с последующим переводом на гемодиализ [10]. Среди нерешенных проблем – развитие необратимых повреждений органов в первые 5–6 лет после начала СКВ, что обусловлено как ее течением, так и побочными эффектами терапии, в первую очередь длительным применением высоких и средних доз ГК и ЦТ [11]. Еще одной проблемой при СКВ является высокая стоимость лечения и мониторинга пациентов. Так, по данным K.A. Slawsky и соавт. [12], в 2011 г. прямые годовые расходы на лечение пациента с СКВ в США оценивались в 13 735–20 926 долл.

Диагностика. Диагноз СКВ должен основываться на наличии клинических проявлений заболевания и данных лабораторного обследования. Для подтверждения диагноза требуется не менее 4 из 11 критериев ACR, 1997 (чувствительность – 85%, специфичность – 95%).

Диагностические критерии СКВ (ACR, 1997)

☐ 1. Сыпь на скулах: фиксированная эритема с тенденцией к распространению на носогубную зону.

☐ 2. Дискоидная сыпь: эритематозные приподнимающиеся бляшки с прилипающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками, на старых очагах возможны атрофические рубцы.

☐ 3. Фотосенсибилизация: кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет.

☐ 4. Язвы в ротовой полости: изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные.

☐ 5. Артрит: неэрозивный, поражающий ⩾2 периферических суставов, проявляющийся болезненностью, отеком и выпотом.

☐ 6. Серозит:

☐ плеврит (плевральные боли и/или шум трения плевры, и/или плевральный выпот);

☐ перикардит (шум трения перикарда при аускультации и/или признаки перикардита при эхокардиографии).

☐ 7. Поражение почек:

☐ персистирующая протеинурия ⩾0,5 г/сут и/или цилиндрурия (эритроцитарная, зернистая или смешанная).

☐ 8. Поражение ЦНС:

☐ судороги;

☐ психоз (в отсутствие приема лекарственных средств или метаболических нарушений).

☐ 9. Гематологические нарушения:

☐ гемолитическая анемия с ретикулоцитозом;

☐ лейкопения <4,0 • 109/л (зарегистрированная ⩾2 раз);

☐ тромбоцитопения <100 • 109/л (при отсутствии приема лекарственных препаратов).

☐ 10. Иммунологические нарушения:

☐ 1) антитела к ДНК (а-ДНК);

☐ 2) антитела к SM (а-SM);

☐ 3) антитела к фосфолипидам (АФЛ);

☐ 4) положительный тест на волчаночный антикоагулянт;

☐ 5) стойкая ложноположительная реакция Вассермана (⩾6 мес) при лабораторно подтвержденном отсутствии сифилиса.

☐ 11. Повышение титров АНФ (при отсутствии приема лекарств, вызывающих волчаночноподобный синдром).

ИТОГО: ☐☐ из 11 критериев.

В 2012 г. группа SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) пересмотрела критерии СКВ (чувствительность – 97%, специфичность – 84%) [13]. Диагноз устанавливается в случае наличия подтвержденного биопсией волчаночного нефрита с антинуклеарным фактором (АНФ), или а-ДНК, или 4 критериев (табл. 1), 1 из которых должен быть обязательно иммунологическим (любой из: а-ДНК, АНФ, а-SM, антитела к кардиолипину – а-КЛ, С3, С4) и 1 – клиническим. Последние критерии СКВ являются высокочувствительными, однако их использование подразумевает наличие у ревматолога данных развернутого иммунологического анализа и морфологического исследования биоптата почки (при наличии нефрита), что весьма затруднительно в условиях рутинной клинической практики городских и сельских поликлиник.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). За последние 20 лет достигнут огромный прогресс в изучении патогенеза СКВ, определены биологические мишени для воздействия лекарственных средств, поставлены принципиально новые терапевтические задачи (табл. 2).

Несмотря на большое число клинических исследований новых ГИБП и попыток реализовать результаты испытаний в реальной клинической практике, клиническая и иммунологическая гетерогенность СКВ не позволяет дать однозначные рекомендации в отношении эффективности и безопасности новых методов лечения, в то же время появилась надежда на решение принципиальных проблем терапии СКВ [14]. Неоднозначность результатов оценки эффективности ГИБП при СКВ способствовала созданию специального инструмента – индекса ответа СКВ (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index – SRI), использование которого рекомендуется для проведения клинических исследований [15]. Другим важным обстоятельством необходимости внедрения ГИБП в терапию СКВ явилось доказательство значительного повреждающего действия ГК, особенно при длительном использовании их неадекватных доз [16].

Анти-В-клеточная терапия. Поскольку гиперпродукция аутоантител является основным патогенетическим механизмом развития СКВ, подавление активности В-лимфоцитов становится одной из стратегических целей терапии. Основным анти-В-клеточным препаратом в современной клинической практике является *ритуксимаб* (РТМ), который в значительной степени угнетает функцию и уменьшает количество В-лимфоцитов (деплеция), способствуя развитию ремиссии и минимизации использования ГК и других иммунодепрессантов. РТМ – химерные антитела к мембранному рецептору В-лимфоцита (анти-CD20). Эффект РТМ обусловлен несколькими механизмами, обеспечивающими полную деплецию В-лимфоцитов. Влияние РТМ не затрагивает плазматические клетки, так как они лишены рецептора CD20 на своей поверхности [17]. РТМ разрешен для лечения в основном тяжелых больных СКВ с 2002 г. За последние 12 лет накоплен большой опыт применения РТМ у пациентов с критическим течением СКВ, поражением почек, ЦНС, генерализованным васкулитом, цитопеническим кризом [18–22]. Клиническое улучшение у больных СКВ в неконтролируемых клинических исследованиях отмечалось в 60–80% случаев и всегда сопровождалось транзиторной деплецией В-лимфоцитов. Побочные эффекты и осложнения терапии РТМ в основном сводились к развитию инфузионных реакций и поздней нейтропении, а частота серьез-

Таблица **1**. *Диагностические критерии СКВ (SLICC/ACR, 2012)*

	КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
☐ 1.	**Острое активное поражение кожи** Сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания) Буллезные высыпания Токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ Макулопапулезная сыпь Фотосенсибилизация: кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет, или подострая кожная волчанка (неиндурированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиоэктазиями)
☐ 2.	**Хроническая кожная волчанка** Классическая дискоидная сыпь: локализованная (выше шеи) генерализованная (выше и ниже шеи) Гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи Панникулит Поражение слизистых оболочек Отечные эритематозные бляшки на туловище Капилляриты (красная волчанка обморожения, болезнь Гетчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей) Дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая или *overlap*
☐ 3.	**Язвы слизистой оболочки** *(в отсутствие следующих причин: васкулит, болезнь Бехчета, инфицирование вирусом герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит и употребление кислых пищевых продуктов)* Ротовой полости: неба щек языка Носовой полости
☐ 4.	**Нерубцовая алопеция**, в том числе диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками *(в отсутствие следующих причин: алопеция очаговая, вследствие приема лекарств, дефицита железа и андрогенная)*
☐ 5.	**Артрит** Синовит с вовлечением ⩾2 суставов, характеризующийся отеком или выпотом или болезненность ⩾2 суставов и утренняя скованность по крайней мере 30 мин
☐ 6.	**Серозит** Типичный плеврит в течение >1 дня, или плевральный выпот, или шум трения плевры Типичная перикардиальная боль (боль в положении лежа, купирующаяся в положении сидя с наклоном вперед) >1 дня, или перикардиальный выпот, или шум трения перикарда, или электрокардиографические признаки перикардита *(в отсутствие следующих причин: инфекция, уремия и перикардит Дресслера)*
☐ 7.	**Поражение почек** Соотношение уровня белок/креатинин (или суточная протеинурия) в моче >500 мг белка за 24 ч, или эритроциты в моче (⩾5), или цилиндры в моче (⩾5)
☐ 8.	**Нейропсихические поражения** Эпилептический приступ Психоз Моно/полиневрит *(в отсутствие других причин, таких как первичный васкулит)* Миелит Патология черепно-мозговых нервов/периферическая нейропатия *(в отсутствие других причин: первичный васкулит, инфекции и сахарный диабет)* Острое нарушение сознания *(в отсутствие других причин: токсические/метаболические, уремия, прием лекарств)*
☐ 9.	**Гемолитическая анемия**
☐ 10.	**Лейкопения** $<4{,}0\cdot10^9$/л по крайней мере один раз *(в отсутствие других причин: синдром Фелти, прием лекарств, портальная гипертензия)* или **лимфопения** $<1{,}0\cdot10^9$/л по крайней мере один раз *(в отсутствие других причин: прием ГК, других лекарств, инфекция)*
☐ 11.	**Тромбоцитопения** $<100\cdot10^9$/л по крайней мере один раз *(в отсутствие других причин: прием лекарств, портальная гипертензия и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура)*

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ	
☐ 1.	**АНФ** выше референсного уровня
☐ 2.	**Анти-дсДНК** выше референсного уровня (или >2-кратное увеличение, определяемое методом ELISA)
☐ 3.	**A-Sm**
☐ 4.	**АФЛ** положительные, определенные любым из следующих способов: ☐ положительный волчаночный антикоагулянт ☐ ложноположительная реакция Вассермана ☐ средний или высокий титр аКЛ (IgA, IgG или IgM) ☐ положительный результат теста на анти-β_2-гликопротеин I (IgA, IgG или IgM)
☐ 5.	**Низкий уровень комлемента:** C_3 C_4 CH_{50}
☐ 6.	**Положительная реакция Кумбса** при отсутствии гемолитической анемии
	Клинических критериев ☐☐ Иммунологических критериев ☐☐

ных инфекций не превышала 5–10% [22]. Несмотря на эффективность РТМ, продемонстрированную в открытых испытаниях, в 2 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) не подтверждена его эффективность по сравнению с плацебо (ПЛ) у больных с волчаночным нефритом (LUNAR) [23, 24] и СКВ без поражения почек (EXPLORER) [25]. В то же время при более детальном анализе данных установлен значительно более выраженный эффект РТМ по сравнению с ПЛ у больных с достигнутой деплецией, высоким уровнем а-ДНК и низким уровнем комплемента [25]. К возможным объяснениям неудач в этих РКИ можно отнести слишком малый срок наблюдения, высокие дозы ГК и назначение микофенолата мофетила (ММФ) в группе ПЛ. РТМ продолжает использоваться не по прямому назначению у больных с высокой активностью СКВ, обусловленной прогрессирующим нефритом, поражением ЦНС и цитопенией, в случаях неэффективности высоких доз ГК и ЦТ. Дополнительное преимущество назначения РТМ в комбинации с ММФ при СКВ – его эффективность и возможность значительно снизить дозу ГК у больных с IV классом волчаночного нефрита. Новая стратегия лечения волчаночного нефрита РТМ в фазе индукции, принятая в Великобритании, предусматривает значительное уменьшение дозы и длительности применения ГК в фазе поддерживающей терапии [26].

Эпратузумаб (ЭПМ) – моноклональные антитела (мАТ) к CD22-рецепторам В-лимфоцита. В настоящее время проводится РКИ эффективности ЭПМ у больных СКВ со средней и тяжелой степенью активности. CD22 является трансмембранным лектиноподобным рецептором, который присутствует на поверхности зрелых, наивных и переходных клеток, но отсутствует на клетках памяти и плазматических клетках и играет важную роль в регуляции функции В-клеток [27]. ЭПМ вызывает умеренное истощение В-лимфоцитов, однако в отличие от РТМ не приводит к апоптозу и полной деплеции В-лимфоцитов. Его основной мишенью являются наивные, зрелые и переходные В-лимфоциты, содержание которых уменьшается на 40% после применения ЭПМ [28].

В настоящее время получены промежуточные результаты РКИ EMBLEM – 12-недельного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования IIb фазы, в котором оцениваются эффективность и безопасность ЭПМ, а также его доза у пациентов с умеренной и тяжелой СКВ. В исследование включено 227 пациентов. Продемонстрирована выраженная клиническая эффективность ЭПМ в кумулятивной дозе 2400 мг: снижение активности заболевания, измеряемой с помощью специального композитного индекса BILAG. Применение ЭПМ в дозе 600 мг/нед сопровождалось наибольшим улучшением оценки по BILAG-2004 (от A/B до C/D) по сравнению с ПЛ во всех доменах органов, при этом отмечены также хорошая переносимость препарата и отсутствие тяжелых осложнений [27]. В настоящее время заканчиваются еще 2 РКИ III фазы, состоящих из 12-недельных циклов, у пациентов с умеренной и тяжелой СКВ (EMBODY™1 и EMBODY™2). В исследования планируется включить 780 пациентов, срок окончания исследований – февраль 2014 г. (NCT01262365, NCT01261793, HYPERLINK «http://www.clinicaltrials.gov» www.clinicaltrials.gov). Еще одно открытое клиническое исследование эффективности и безопасности ЭПМ, включающее 1400 пациентов с умеренной и тяжелой СКВ, планируется завершить в 2016 г. (NCT01408576, HYPERLINK «http://www.clinicaltrials.gov» www.clinicaltrials.gov).

Анти-BLyS-терапия. При отсутствии прямых показаний для применения РТМ при СКВ и незавершенных к настоящему времени исследований эффективности ЭПМ настоящей сенсацией стало сообщение о регистрации FDA нового биологического препарата для лечения СКВ – белимумаба [44, 45]. Белимумаб – первый ГИБП, специально созданный для лечения СКВ, что явилось одним из наиболее крупных достижений ревматологии за последние 50 лет [29, 30]. Открытие ключевого значения В-клеток в иммунопатогенезе СКВ привлекло внимание к изучению не только самих В-клеток, но и В-клеточных цитокиновых лигандов в качестве возможных мишеней терапевтического воздействия. Особый интерес исследователей вызвал В-лимфоцитарный стимулятор (B-lymphocyte stimulator – BLyS) [31], известный также как В-клеточный активирующий фактор (B-cell-activating factor – BAFF) и лиганд суперсемейства фактора некроза опухоли 13b, который является важней-

Таблица **2**. *Биологические мишени и ГИБП при СКВ*

ГИБП	Молекула	Клинические исследования	Механизм действия	Результат
РТМ	Анти-CD20-мАТ	EXPLORER: 257 больных СКВ, активность ⩾1 BILAG A или ⩾2 BILAG B, LUNAR: 144 пациента с люпус-нефритом III–IV класса	Апоптоз или лизис В-клеток	Эффективность по сравнению с ПЛ не доказана
Белимумаб	Анти-BLyS-мАТ	BLISS-52, 76: 1693 пациента, SELENA–SLEDAI ⩾6, без нефрита и поражения ЦНС	Блокирование растворимого BLyS и его связывания с В-клетками	Доказана эффективность по сравнению с ПЛ. Зарегистрирован FDA и EMA
ЭПМ	Анти-CD22-мАТ	EMBLEM, EMBODY: 227 и 1400 пациентов со средней/тяжелой степенью СКВ, без нефрита и поражения ЦНС	Модуляция функции В-клеток, частичный апоптоз	Через 12 нед превосходит ПЛ. Исследование продолжается
АБЦ	CTL4-Ig	РКИ III фазы: пациенты с полиартритом, серозитом, перикардитом, эритемой	Блокирование костимуляции Т- и В-лимфоцитов	Продолжается после неудачи при волчаночном нефрите
ТЦЗ	Анти-ИЛ6Р-мАТ	РКИ I фазы: пациенты со средней/тяжелой степенью СКВ	Блокирование рецепторов ИЛ6	Продолжается. Улучшение через 12 нед
Сифалимумаб	Анти-ИФНα-мАТ	РКИ: NCT01283139 I фазы	Блокирование ИФНα	Продолжается
Ронтализумаб	Анти ИФНα-рекомбинантные антитела	РКИ I фазы	Блокирование ИФНα	Продолжается
Атацицепт	Рекомбинантная молекула TACI-Ig	РКИ I–II–III фазы	Ингибиция активации В-клеток цитокинами BLyS и APRIL	Досрочно прекращены из-за развития побочных эффектов
Блисибимод	Anti-BLyS-белок	РКИ CHABLIS-SC2: пациенты с активной СКВ, SELENA–SLEDAI >10	Ингибиция BLyS	Продолжается

Примечание. ИФН – интерферон.

шим компонентом цитокиновой регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток [32, 33]. На мембране В-клеток экспрессируются 3 типа рецепторов для BLyS и APRIL, BLyS-рецептор 3 (BR3), трансмембранный активатор и кальциевый модулятор и циклофилиновый лиганд интерактор (Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophylin ligand Interactor – TACI), а также В-клеточный антиген созревания (B-cell maturation antigen – BCMA) [34]. При этом BLyS более мощно взаимодействует с BR3, чем с другими рецепторами, а APRIL – только с TACI и BCMA. У мышей со спонтанно развивающимся волчаночноподобным синдромом (MRL/Mr-lpr/lpr, NZB/NZW F1) выявлена гиперпродукция BLyS, а введение им рецептора pBLyS существенно продлевало жизнь [35]. В клинических исследованиях показано, что у пациентов с СКВ наблюдается увеличение концентрации BLyS в сыворотке, коррелирующей с концентрацией антител к двуспиральной (дс) ДНК (анти-дсДНК) и динамикой активности заболевания [36, 37]. Эти и многие другие данные [38] послужили теоретическим обоснованием для разработки анти-BLyS-препаратов, в первую очередь белимумаба, для лечения СКВ.

Белимумаб (Belimumab, BENLYSTA, GlaxoSmithKline) – полностью человеческие рекомбинантные мАТ (IgG1λ), предотвращающие взаимодействие pBLyS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток [38], что в свою очередь приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител [39]. Кроме того, блокада BLyS может снижать выживаемость В-клеток в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировку В-клеток памяти в продуцирующие аутоантитела клетки и синтез «провоспалительных» цитокинов (ИЛ21, ИЛ17 и др.), которые играют важную роль в иммунопатогенезе СКВ [40]. Белимумаб вводят путем внутривенных инфузий. Продолжительность полужизни ($T_{1/2}$) препарата составляет 19–20 дней, объем распределения небольшой (69–112 мл/кг), клиренс медленный (7 мл/сут/кг). На фармакокинетику белимумаба не влияет сопутствующая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, антималярийными препаратами, ГК, метотрексатом (МТ), азатиоприном (АЗА) и ММФ [41]. Длительность инфузии – 1 ч, доза препарата – 10 мг/кг. Первые 3 инфузии проводят каждые 3 нед, а последующие – каждые 4 нед.

Официальные показания для назначения белимумаба при СКВ: умеренная/высокая активность заболевания, наличие выраженных серологических нарушений (положительные результаты определения АНФ и/или анти-дсДНК) и недостаточная эффективность стандартной терапии (в соответствии с инструкцией препарат назначают при наличии всех трех показаний у одного пациента). Программа клинических исследований белимумаба при СКВ продолжается более 10 лет и вклю-

чает 4 рандомизированных плацебоконтролируемых исследования (РПКИ). В основные РПКИ (BLISS-52 и BLISS-76) вошло 1693 пациента из 31 страны (223 клинических центра), открытая фаза этих исследований продолжается в настоящее время (более 6 лет). На сегодня завершены 2 РПКИ III фазы, BLISS-52 и BLISS-76 [42, 43], результаты которых послужили основанием для регистрации препарата. Первичной конечной точкой BLISS-52 и BLISS-76 был индекс SRI, разработанный в рамках исследования II фазы. Критериями включения в исследования были стабильная стандартная терапия аминохинолиновыми и иммуносупрессивными препаратами (МТ, АЗА, ММФ), ГК в течение 1 мес. При этом среднее значение индекса SLEDAI у пациентов, включенных в исследование, составило 9,6 преимущественно за счет мышечно-скелетных и кожно-слизистых проявлений. Критериями исключения были тяжелое поражение почек и ЦНС. В исследование BLISS-52, в котором принимали участие российские ревматологические центры (Москва, Санкт-Петербург, Ярославль), включено 865 пациентов, серопозитивных по АНФ и/или анти-дсДНК [44]. Улучшение индекса SRI через 52 нед достоверно чаще наблюдалось у пациентов, получавших белимумаб (1 и 10 мг/кг), чем ПЛ (51 и 58% против 44%). Различий в частоте нежелательных явлений (НЯ) на фоне лечения белимумабом и плацебо не отмечено. В исследование BLISS-76 вошло 819 пациентов, серопозитивных по АНФ и/или анти-дсДНК, длительность исследования – 76 нед [45]. Не установлено достоверных различий в эффективности белимумаба в дозе 1 мг/кг по сравнению с ПЛ (40,6% против 33,8%). Однако на фоне лечения белимумабом в дозе 10 мг/кг через 52 нед улучшение индекса SRI отмечалось достоверно чаще, чем в группе ПЛ (43,2% против 33,8%), хотя через 76 нед не получено статистически достоверных различий. Таким образом, в обоих исследованиях на фоне лечения белимумабом достигнута первичная конечная точка (более высокая частота ответа по индексу SRI), что свидетельствует об эффективности препарата.

В обоих исследованиях уменьшение индексов SLEDAI и BILAG прежде всего связано с положительной динамикой мышечно-скелетных, кожно-слизистых и серологических проявлений. Как и в исследовании II фазы, на фоне лечения белимумабом наблюдалось снижение общей частоты обострений и тяжелых обострений. Этот важный эффект был особенно заметен в открытой фазе этих исследований (более 6 лет) и обусловлен механизмом действия белимумаба (нормализация роста и выживаемости В-клеток), для реализации которого требуется длительное время, а не цитотоксическими свойствами препарата.

Другими важными вторичными конечными точками было снижение дозы ГК и улучшение качества жизни (КЖ) пациентов. При суммарном анализе исследований BLISS-52 и BLISS-76 у значительно большего числа больных, получавших белимумаб (10 мг/кг), чем в группе ПЛ, было возможным снижение дозы ГК (25% уменьшение дневной дозы <7,5 мг/сут через 52 нед). Отмечена отчетливая тенденция к положительной динамике показателей КЖ (fatigue scale – FACIT и SF-36), особенно в исследовании BLISS-52 и при использовании белимумаба в дозе 10 мг/кг. По данным суммарного анализа пациентов, вошедших в исследования BLISS-52 и BLISS-76, через 52 нед у значительно большего числа, получавших белимумаб (1 и 10 мг/кг), по сравнению с ПЛ отмечалось улучшение мышечно-скелетных и кожно-слизистых проявлений (домены шкал BILAG и SELENA–SLEDAI) и иммунологических показателей (домен шкалы SELENA–SLEDAI) [46]. Особый интерес представляет положительная динамика иммунологических показателей, что согласуется с клиническими данными на фоне лечения белимумабом (анализ пациентов, вошедших в исследования BLISS-52 и BLISS-75). Наблюдалась нормализация биомаркеров, отражающих активность СКВ: гипергаммаглобулинемии, титров аутоантител (а-ДНК, а-Sm, антирибосомальных антител и а-КЛ), а также увеличение концентрации C_3- и C_4-компонентов комплемента. Кроме того, отмечено снижение (на 20–25%) общего числа В-клеток и определенных субпопуляций В-лимфоцитов (наивных и активированных В-клеток и плазматических клеток), свидетельствующее о выраженном иммуномодулирующем действии препарата. По данным R.F. van Vollenhoven и соавт. [47], эффективность белимумаба у больных с исходно высоким индексом SELENA–SLEDAI (⩾10), гипокомплементемией и увеличением уровня анти-дсДНК (по сравнению с ПЛ) была существенно выше, чем в общей популяции пациентов, получавших белимумаб. Кроме того, у пациентов этой подгруппы наблюдалось существенное улучшение таких отдаленных исходов, как частота обострений, потребность в ГК и КЖ. Это согласуется с данными предыдущих исследований, в которых было показано, что количество плазматических клеток коррелирует с активностью СКВ [48], а высокий уровень анти-дсДНК и снижение концентрации комплемента – с активностью СКВ и риском развития обострений [49, 50].

Нежелательные явления на фоне терапии белимумабом. По данным РПКИ, белимумаб хорошо переносится, наиболее частыми НЯ были инфекционные осложнения, боль в суставах, головная боль, диарея, тошнота, изредка наблюдались инфузионные реакции, нейтропения и тромбоцитопения. Очень редко отмечались тяжелые инфекции и депрессия. В целом частота НЯ в группах пациентов, леченных белимумабом, была сопоставима с таковой в группе ПЛ. Данные, касающиеся очень хорошей переносимости белимумаба, полученные в РПКИ, были подтверждены в открытой фазе (в течение 4–6 лет) этих исследований [51].

В заключение необходимо подчеркнуть, что несмотря на умеренную эффективность белимумаба при СКВ, в первую очередь у пациентов с иммунологически активным вариантом заболевания, но без тяжелых потенциально смертельных проявлений (волчаночный нефрит, поражение ЦНС), создание и внедрение препарата в клиническую практику – важный шаг к совершенствованию фармакотерапии заболевания. В настоящее время только на фоне лечения белимумабом были получены достоверные положительные результаты РПКИ, позволившие зарегистрировать этот препарата для лечения СКВ. В то же время место белимумаба в реальной клинической практике требует уточнения. С учетом данных клинических исследований и механизма действия препарата (подавление накопления патологических аутореактивных В-клеток и синтеза аутоантител) создается впечатление, что белимумаб перспективен для замедления прогрессирования и поддержания ремиссии СКВ, индуцированной высокими дозами ГК, ЦФ или РТМ, оптимизации поддерживающей терапии ГК, снижения риска необратимого повреждения внутренних органов. Четкая связь между эффективностью белимумаба и показателями иммунологических биомаркеров активности СКВ, а также этническими характеристиками пациентов (белимумаб менее эффективен у афроамериканцев) открывает новые перспективы персонифицированной терапии этого заболевания, по-

вышает значение стандартизованного иммунологического обследования больных, стимулирует поиск новых биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность терапии. На основании пока единственного широкомасштабного исследования эффективности белимумаба в реальной клинической практике, результаты которого были доложены на X Международной конференции по СКВ (Буэнос-Айрес, Аргентина, 18–19 апреля 2013 г.) C. Molta и соавт. [52], показана высокая эффективность белимумаба у 501 больного СКВ. Применение белимумаба в дозе 10 мг/кг ежемесячно в течение 6 мес приводило к улучшению у 57–65% больных с высокой/средней активностью СКВ. У 77% больных, получавших белимумаб, удалось значительно снизить дозу ГК, а у 9% полностью отменить ГК. Терапия белимумабом приводила к уменьшению частоты обострений, госпитализаций, снижению уровня а-ДНК и других показателей активности СКВ. Немаловажное значение имеет скорость развития эффекта белимумаба. Первые признаки улучшения, как правило, наблюдаются на 8-й неделе терапии: уменьшение чувства усталости, снижение индексов активности СКВ (SELENA–SLEDAI ⩾4 балла и BILAG на 10 баллов, уровня а-ДНК). Более выраженное улучшение наблюдается к 12–16-й неделе.

Появление белимумаба ознаменовало новую эру в лечении СКВ, связанную с началом широкого применением ГИБП и созданием нового класса лекарственных препаратов – *ингибиторов BLyS*, которые могут играть важную роль в лечении не только СКВ, но и широкого круга аутоиммунных заболеваний.

Показания для назначения белимумаба (бенлиста) при СКВ (*адаптировано из* [53]):

1. Недостаточная эффективность предшествующей терапии ГК, ГХ и/или одним из ЦТ в течение по крайней мере 3 мес.
2. Высокая или средняя активность СКВ (>6 баллов по SELENA–SLEDAI).
3. Необходимость назначения ГК (⩾7,5 мг преднизолона в день) + ГХ и/или ЦТ для поддержания ремиссии.
4. Противопоказания для назначения одного из ЦТ или необходимость назначения ЦТ в дозе, превышающей рекомендованную.
5. Высокий уровень а-ДНК, низкий уровень комплемента.
6. Рефрактерное к стандартной терапии поражение кожи, суставов, мышц, слизистых оболочек, тромбоцитопения ⩽30 000.
7. Нефрит III класса с низкой степенью клинической и морфологической активности.
8. Полиорганная рефрактерность к стандартной терапии.

Цели терапии:

- снижение активности заболевания;
- предотвращение рецидивов появления активности;
- снижение суточной дозы преднизолона/другого ГК;
- снижение риска развития необратимых повреждений органов;
- улучшение КЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2003;349(16):1526–33. DOI: 10.1056%2FNEJMoa021933.
2. James JA, Harley JB, Scofield RH. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2006;18(5):462–7. DOI: 10.1097%2F01.bor.0000240355.37927.94.
3. Costenbader KH, Gay S, Alarc?n-Riquelme ME et al. Genes, epigenetic regulation and environmental factors: which is the most relevant in developing autoimmune diseases? Autoimmun Rev. 2012;11(8):604–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.10.022. Epub 2011 Oct 25.
4. Pons-Estel GJ, Alarc?n GS, Scofield L et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2010; 39(4):257–68. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.10.007. Epub 2009 Jan 10.
5. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus. 2006;15(5):308–18. DOI: 10.1191%2F0961203306lu2305xx.
6. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. Arthritis Rheum. 2008;58(1):15–25. DOI: 10.1002/art.23177.
7. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2550–7. DOI: 10.1002%2Fart.21955.
8. Nikpour M, Urowitz MB, Iba?ez D, Gladman DD. Frequency and determinants of flare and persistently active disease in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 2009;61(9):1152–8. DOI: 10.1002/art.24741.
9. Yelin E, Tonner C, Trupin L et al. Longitudinal study of the impact of incident organ anifestations and increased disease activity on work loss among persons with systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(2):169–75. DOI: 10.1002/acr.20669.
10. Rose BD, Appel GB. End-stage renal disease due to lupus nephritis. UpToDate, 2012 (http://www.uptodate.com/contents/end-stage-renal-disease-due-to-lupus -nephritis).
11. Fessler BJ, Alarc?n GS, McGwin G Jr et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. Arthritis Rheum. 2005;52(5):1473–80. DOI: 10.1002%2Fart.21039.
12. Slawsky KA, Fernandes AW, Fusfeld L et al. A structured literature review of the direct costs of adult systemic lupus erythematosus in the US. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(9):1224–32. DOI: 10.1002/acr.20502.
13. Petri M et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64(8):2677–86. DOI: 10.1002/art.34473.
14. Jordan B, Lutalo PMK, DXCruz DP. Novel therapeutic agents in clinical development for systemic lupus erythematosus. BMC Med. 2013;11:120. DOI: 10.1186/1741-7015-11-120.
15. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ et al. Novel evidencebased systemic lupus erythematosus responder index. Arthritis Rheum. 2009;(61):1143–51.
16. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. Arthritis Rheum. 2000;43(8):1801–8. DOI: 10.1002%2F1529-0131%28200008%2943%3A8%3C1801%3A%3AAID-ANR16%3E3.0.CO%3B2-O.
17. Sanz I, Lee FE. B-cells as therapeutic targets in SLE. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(6):326–37. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.68.
18. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. Rheumatology (Oxford). 2005;44(12):1542–5. DOI: 10.1093%2Frheumatology%2Fkei080. Epub 2005 Sep 27.
19. Lindholm C, B?rjesson-Asp K, Zendjanchi K et al. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2008;35(5):826–33. Epub 2008 Apr 1.
20. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D et al.

B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. Arthritis Rheum. 2004;50(8):2580–9. DOI: 10.1002%2Fart.20430 .
21. Turner-Stokes T, Lu TY, Ehrenstein MR et al. The efficacy of repeated treatment with B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: an evaluation. Rheumatology (Oxford). 2011;50(8):1401–8. DOI: 10.1093/rheumatology/ker018. Epub 2011 Mar 12.
22. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. Arthritis Rheum. 2010;62(8):2458–66. DOI: 10.1002/art.27541.
23. Furie R, Looney RJ, Rovin B et al. Efficacy and safety of rituximab in subjects with active proliferative lupus nephritis (LN): results from the randomized, double-blind phase III LUNAR study. Arthritis Rheum. 2009;60(Suppl 1):S429.
24. Lightstone L. The landscape after LUNAR: rituximabXs crater-filled path. Arthritis Rheum. 2012;64(4):962–5. DOI: 10.1002/art.34362. Epub 2012 Jan 9.
25. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus:the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. Arthritis Rheum. 2010;62(1):222–33. DOI: 10.1002/art.27233.
26. Pepper R, Griffith M, Kirwan C et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(12):3717–23. DOI: 10.1093/ndt/gfp336. Epub 2009 Jul 17.
27. Traczewski P, Rudnicka L. Treatment of systemic lupus erythematosus with epratuzumab. Br J Clin Pharmacol. 2011;71(2):175–82. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03767.x.
28. Jacobi AM, Goldenberg DM, Hiepe F et al. Differential effects of epratuzumab on peripheral blood B cells of patients with systemic lupus erythematosus versus normal controls. Ann Rheum Dis. 2008;67(4):450–7. DOI: /10.1136%2Fard.2007.075762. Epub 2007 Aug 2.
29. FDA approves Benlysta to treat lupus. [Last accessed on 2011 Mar 28]. Available from: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm246489.htm
30. European Medicines Agency. Benlysta: belimumab. 9cited August 8, 2011). Available from: www.ema.ruropa.eu/ema/index/jsp?curl=pages/medicines/human/medicines.002015/human_med_001466.jsp&mid=WC0bac058001d124
31. Lied GA, Berstad A. Functional and clinical aspects of the B cell-activation factor (BAFF): a narrative review. Scand J Immunol. 2011;73(1):1–7. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2010.02470.x.
32. Moore PA, Belvedere O, Orr A. et al. BLyS: Member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. Science. 1999;285(5425):260–3. DOI: 10.1126%2Fscience.285.5425.260.
33. Schneider P, MacKay F, Steiner V et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. J Exp Med. 1999;189(11):1747–56. DOI: 10.1084%2Fjem.189.11.1747.
34. Treml JF, Hao Y, Stadanlick JE et al. The BLyS family: Toward a molecular understanding of B cell homeostasis. Cell Biochem Biophys. 2009;53(1):1–16. DOI: 10.1007/s12013-008-9036-1. Epub 2008 Nov 26.
35. Gross JA, Johnston J, Murdi S et al. TACI and BCMA are receptors for TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. Nature. 2000;404(6781):995–9.
36. Stohl W, Metyas S, Tan SM et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: Longitudinal observations. Arthritis Rheum. 2003;48(12):3475–86. DOI: 10.1002%2Fart.11354.
37. Petri M, Stohl W, Chatham W et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2008;58(2):2453–9.DOI: 10.1002/art.23678.
38. Sanz I. Targeting B-cell in SLE: good news at last. Nat Rev Rheum. 2011; 7(5):255-6. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.48.
39. Halpern WG, Lappin P, Zanardi T et al. Chronic administration of belimumab, a BLyS antagonist, decreases tissue and peripheral blood B-lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and toxicologic effects.Toxicol Sci. 2006;91(2):586–99. DOI: 10.1093%2Ftoxsci%2Fkfj148. Epub 2006 Mar 3.
40. Baker KP, Edwards BM, Main SH et al. Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. Arthritis Rheum. 2003;48(11):3253–65. DOI: /10.1002%2Fart.11299.
41. Label approved on 03/10/2011 (PDF) for BENLYSTA, BLA no.125370 [Last accessed 2011 Mar 28]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/12537
42. 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(9767):721–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2. Epub 2011 Feb 4.
43. Furie R, Petri M, Zamani E et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2011;63(12):3918–30. DOI: 10.1002/art.30613.
44. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. Arthritis Rheum. 2009;61(9):1143–51. DOI: 10.1002/art.24698.
45. Furie R, Petri M, Zamani E et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2011;63(12):3918–30. DOI: 10.1002/art.30613.
46. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT et al. Effects of belimumab,a B lymphocyte stimulator-specigic inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. Ann Rheum Dis. 2012; 71(11):1833–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200831. Epub 2012 May 1.
47. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis. 2012; 71(8):1343–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200937. Epub 2012 Feb 15.
48. Jacobi AM, Odendahl M, Reiter K et al. Correlation between circulating CD29high plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2003;48(5):1332–42. DOI: 10.1002%2Fart.10949
49. Petri M, Singh S, Tesfasyone H et al. Prevalence of flare and influence of demographic and serologic factors on flare risk in systemic lupus erythematosus: a prospective study. J Rheumatol. 2009;36(11):2476–80. DOI: 10.3899/jrheum.090019. Epub 2009 Oct 15.
50. Tseng CE, Buyon JP, Kim M et al. The effect of moderate dose corticosteroids in preventing of severe flares in patients with serologically active, but clinically stable systemic lupus erythematosus: finding of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2006;54(11):3623–32. DOI: 10.1002%2Fart.22198.
51. Merril JT, Ginzler EM, Wallace DJ et al. Long-term safety profile of belimumab plus standart therapy in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012; 64(10):3364-73. DOI: 10.1002/art.34564.
52. Molta et al. Outcomes Associated with Belimumab in Patients with Systemic Lupus Erythematous (SLE) in Clinical Practice Settings: Results from OBSErve Study in the United States (U.S.). Lupus. 22, Abstr Suppl; 036, 2013.
Ramos-Casals M et al. Recomendaciones sobre el uso de belimumab en el lupus eritematoso sist?mico. Gu?a de Pr?ctica Cl?nica GEAS-SEMI. Rev Clin Esp. 2012; 213(1):66–7. DOI: 10.1016/j.rce.2012.10.004.

ОБЗОР

Фенотипические особенности и клиническая неоднородность антисинтетазного синдрома

О.А. Антелава[1], Е.Л. Насонов[1,2]

[1]Кафедра ревматологии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России,

[2]ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. акад. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Наиболее тяжелым подтипом полимиозита и дерматомиозита (ПМ/ДМ) является антисинтетазный синдром (АСС), ассоциированный с наличием специфических иммунологических маркеров в сыворотке крови – антисинтетазных антител (анти-Jo1, анти-PL7, анти-PL12 и др.). АСС имеет определенные фенотипические особенности, отличающие его от группы ПМ/ДМ в целом. Наибольшее клиническое значение придается интерстициальному поражению легких, определяющему терапевтическую тактику и прогноз. Кроме того, течение болезни у некоторых пациентов с АСС отличается не только от такового при ПМ/ДМ в целом, но и непосредственно внутри подгруппы с АСС, что свидетельствует о клинической неоднородности последнего и имеет как научный, так и практический интерес.

Ключевые слова: *полимиозит, дерматомиозит, болезнь-модифицирующие препараты, антисинтетазные антитела.*
Контакты*: Ольга Алексеевна Антелава* ***antelavao@mail.ri***

Для ссылки: *Антелава ОА, Насонов ЕЛ. Фенотипические особенности и клиническая неоднородность антисинтетазного синдром. Современная ревматология. 2013;(3):41–6.*
[Antelava OA, Nasonov EL. The phenotypic features and clinical heterogeneity of antisynthetase syndrome. Modern Rheumatology. 2013;(3):41–6.]

The phenotypic features and clinical heterogeneity of antisynthetase syndrome

O.A. Antelava[1], E.L. Nasonov[1,2]

[1]Deparment of Rheumatology, Faculty for Postgraduate Training of Physicians, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; [2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Antisynthetase syndrome (ASS) associated with the presence of serum specific immunological markers, such as antisynthetase antibodies (anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, etc.) is the most severe subtype of polymyositis and dermatomyositis (PM/DM). ASS has certain phenotypic fea-tures that differentiate it from the PM/DM group as a whole. The greatest clinical importance is attached to the interstitial lung lesion that determines therapeutic tactics and prognosis. In some patients with ASS, the course of the disease also differs not only from that in PM/DM as a whole, but also directly within a subgroup with ASS, which suggests the clinical heterogeneity of the latter and is of scientific and practical interest.

Key words: *polymyositis, dermatomyositis, disease-modifying drugs, antisynthetase antibodies.*
Contact*: Olga Alekseyevna Antelava* ***antelavao@mail.ri***

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) представляют собой гетерогенную группу приобретенных мышечных заболеваний, характеризующихся поражением скелетной мускулатуры. Основными представителями этой группы являются ***полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ) и миозит с включениями*** [1–5].

Ведущие проявления ПМ/ДМ – поражение скелетной мускулатуры, связанное с аутоиммунным воспалением и приводящее к некрозу мышечной ткани, а также характерный кожный синдром (при ДМ). Прогрессирование болезни при отсутствии лечения приводит к обездвиженности, поражение мышц глотки, гортани и верхней трети пищевода – к дисфонии и дисфагии. Слабость дыхательных мышц способствует гиповентиляции (5% случаев ПМ/ДМ), формированию ателектазов, повышая риск и осложняя течение пневмонии, у 17% больных на фоне дисфагии развивается аспирационная пневмония.

Лабораторно-инструментальные показатели мышечного повреждения – высокий уровень сывороточной креатинфосфокиназы (КФК) и характерные для воспалительной миопатии изменения при электромиографическом (ЭМГ) исследовании игольчатыми электродами.

Основу лечения ПМ/ДМ составляют глюкокортикоиды (ГК) в сочетании с болезнь-модифицирующими препаратами (БМП), спектр которых постоянно расширяется благодаря внедрению новых технологий [3–6]. Тем не менее у некоторых пациентов, имеющих один из клинико-иммунологических подтипов ПМ/ДМ – антисинтетазный синдром (АСС), наблюдается определенная резистентность к терапии.

Эпидемиология АСС. Если общая заболеваемость ИВМ колеблется от 6 до 10 на 100 тыс. населения (1,27), то частота анти-Jo1-позитивных пациентов составляет 1,2–2,5, в среднем – 1,5 случая на 100 тыс. населения [4]. Средний возраст пациентов, страдающих АСС, – 50 лет (22–74 года) [7, 8]. Соотношение количества женщин и мужчин, по данным разных исследований, варьирует от 2:1 до 13:1 [9]. Более тяжелое течение АСС и интерстициального поражения легких (ИПЛ) отмечается в афроамериканской популяции [8].

Позитивность по анти-Jo1-антителам более характерна для пациентов с ПМ, чем с ДМ, или с «перекрестными синдромами» (57% против 28%) [9].

Установлено, что у 91% больных, позитивных по анти-Jo1-антителам, выявляется HLA- HLA- DR3 и у 80% – HLA-DQ2 [4, 10, 11].

Таблица **1**. *Диагностические критерии классического ПМ/ДМ и АСС*

Классический ПМ/ДМ	АСС
A. Bohan, J.B. Peter, 1975 [1, 2] 1. Специфическое поражение скелетной мускулатуры: симметричная проксимальная слабость мышц плечевого и тазового пояса, нарастающая в сроки от нескольких недель до нескольких месяцев 2. Характерные кожные изменения 3. Игольчатая ЭМГ (уменьшение длительности и амплитуды потенциалов, спонтанная активность) 4. Гистологические изменения (некроз и воспалительная инфильтрация мышечных волокон) 5. Повышение уровня мышечных ферментов: КФК, миоглобина, альдолазы, ЛДГ, АСТ, АЛТ	J. Solomon и соавт., 2011 [4] **Большие критерии:** 1. ИПЛ (не связанное с влиянием окружающей среды, профессиональной деятельностью, приемом лекарств) 2. ПМ или ДМ, согласно критериям A. Bohan и J.B. Peter [1, 2] **Малые критерии:** 1. Артриты 2. Феномен Рейно 3. «Рука механика»

Примечание. Здесь и в табл. 2: ЛДГ – лактатдегидрогеназа, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

История описания АСС. Об ассоциации ПМ/ДМ с экстрамускулярными проявлениями известно с 50-х годов прошлого века, однако до 1990 г. четкое выделение подтипов ПМ/ДМ как синдрома не существовало [10]. Только в 1990 г. C. Marguerie и соавт. [7] описали 29 пациентов с ПМ/ДМ, имеющих дополнительные клинические признаки (феномен Рейно, артриты, ИПЛ, одышку, лихорадку), у которых были выявлены антисинтетазные антитела: анти-Jo1, анти-PL7 или анти-PL12).

Аутоантитела обнаруживают в сыворотке 50% пациентов с ПМ/ДМ.

Присутствие миозит-ассоциированных антител наблюдается не только при ПМ/ДМ, но и при других ревматических заболеваниях. К ним относятся антинуклеарные антитела (АНА), анти-SSA/Ro-антитела и анти-U1-рибонуклеопротеидные (анти-U1-RNP) антитела, которые при ПМ/ДМ обнаруживаются у 52, 12 и 11% пациентов соответственно [10]. Anti-PM/Scl-антитела определяются примерно у 8% пациентов с заболеванием, имеющим фенотипические черты ПМ и системной склеродермии [12, 13].

Термин «миозит-специфические антитела» отражает их сущность – специфичность. Они маркируют определенные клинические фенотипы внутри ПМ/ДМ. Так, анти-Ми2-антитела обнаруживаются у 4–14% больных, связаны с диффузными кожными изменениями и хорошей стероидреспонсивностью [12, 14, 15]. Anti-SRP-аутоантитела определяются у 4% пациентов, ассоциированы с тяжелым миозитом, возможным вовлечением сердца, удовлетворительным инициальным ответом на ГК, но с последующей стероидрезистентностью и плохим прогнозом [15–19].

Позитивность по антисинтетазным антителам (anti-aminoacyl-tRNA synthetases), действующим преимущественно против цитоплазматических ферментов, катализирующих образование аминоацил-тРНК из аминокислот и родственных т-РНК, сопряжена с симптомокомплексом, получившим название «антисинтетазный синдром», который, помимо миозита, включает острое начало, лихорадку (35%), симметричный ревматоидоподобный неэрозивный артрит (75%), феномен Рейно, поражение кожи ладоней и пальцев кистей по типу «руки механика» и ИПЛ [17–22].

На сегодняшний день известны следующие антисинтетазные антитела: анти-Jo1-антитела, анти-PL7, анти-PL12, анти-KS, анти-OJ, анти-EJ, анти-Zo, антитела к тирозил-тРНК-синтетазе и др. [4]. Наиболее изучены анти-Jo1-антитела, составляющие до 75 % от всех антисинтетазных антител.

В 2011 г. J. Solomon и соавт. [4] предложили предварительные критерии АСС, учитывающие наличие антисинтетазных антител в сочетании с 2 или 1 большим и 2 малыми критериями (табл. 1).

Как упоминалось выше, АСС имеет определенные фенотипические особенности, отличающие его от группы ПМ/ДМ в целом. Если классический дебют ПМ/ДМ характеризуется прогрессирующим нарастанием мышечной слабости или кожным синдромом, то при АСС в начале болезни могут наблюдаться лихорадка, артриты/артралгии или нарастающая одышка.

Примечательно, что мышечное поражение может быть более «мягким» и следовать за другими клиническими проявлениями. Когда объем движений страдает минимально (рис. 1), необходим тщательный целенаправленный осмотр, поскольку сам пациент может не обращать на это внимание, связывая слабость с общей усталостью, а наличие «руки механика» и эритемы Готтрона (рис. 2) – с работой, например, с химикатами, «плохими» стиральными порошками и т. д. В таком случае клинические проявления определяются при тестировании и внимательном анализе лабораторной картины и анамнеза.

Согласно данным литературы, мышечная слабость предшествует развитию ИПЛ только у 12–31% пациентов с АСС, тогда как ИПЛ предшествует развитию миозита у 37–56%; одновременное развитие миозита и ИПЛ наблюдается примерно у 50% пациентов. Замечено, что у больных с АСС с сохранной мышечной силой чаще развивается быстропрогрессирующая интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) [23, 24], в таких случаях говорят об «амиопатическом» варианте («amyopathic») АСС, возможно, наиболее неблагоприятном прогностически [4].

По данным T. Mozaffar и A. Pestronk [25], наблюдаются и гистологические отличия мышечных биоптатов. Так, если для пациентов без АСС характерны преимущественно эндомизиальные и периваскулярные очаги воспаления, то у анти-Jo1-положительных пациентов воспалительные макрофагальные инфильтраты преобладают в перимизиальной соединительной ткани и признаки васкулита встречаются значительно реже.

Поражение дыхательной системы, впервые описанное в 1950 г. как наиболее тяжелое экстрамускулярное проявление ПМ/ДМ, определяет прогноз болезни и является одной из основных причин заболеваемости и смертности. ИПЛ может прогрессировать от медленно развивающегося легочного фиброза (с постепенным развитием дыхательной недостаточности) до острого фиброзирующего альвеолита (рис. 3) [17–22, 26, 27].

Клиническая картина ИПЛ при АСС. Симптомы представлены в основном одышкой и непродуктивным кашлем. Характерным аускультативным признаком является конечно-инспираторная крепитация в заднебазальных отделах, которая при прогрессировании болезни может захватывать все большую поверхность легких и прослушиваться в течение всей фазы вдоха [21].

ИПЛ относится к рестриктивным легочным заболеваниям. Функциональные легочные тесты демонстрируют снижение легочного комплайенса и статических легочных объемов: общей емкости легких (TLC), функциональной остаточной емкости (FRC) и остаточного объема (RV). Одним из ранних признаков ИПЛ является снижение диффузионной способности легких по оксиду углерода (DLCO), которое наиболее тесно связано с клиническими симптомами и протяженностью патологического процесса по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). Выраженное снижение DLCO (⩽ 50%) может быть ассоциировано с развитием легочной гипертензии [4, 21].

Рис. 1. *Маловыраженная слабость проксимальных мышц плеча (а), m. gluteus medius (б), m. quadriceps femoris (в)*

К характерным признакам при КТВР грудной клетки относятся нерегулярные линейные тени, кистозные просветления, фокальные очаги снижения прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», утолщение бронхиальных стенок. Наибольшие изменения выявляют в базальных и субплевральных отделах [21, 28].

КТВР-признаки отражают морфологическую картину: ретикулярный паттерн соответствует фиброзу, а симптом «матового стекла» – клеточной инфильтрации, в последнем случае наблюдаются лучшая стероидреспонсивность и более благоприятный прогноз [21].

Морфологическая картина при ИПЛ в основном соответствует неспецифической интерстициальной пневмонии (nonspecific interstitial pneumonia – NSIP) с областями консолидации или без них и обычной интерстициальной пневмонии (usual interstitial pneumonia – UIP) с нарушением архитектоники легочной ткани, фиброзом, формированием сотовых изменений. Зоны сотовой дегенерации представлены грубой соединительной тканью [4, 21, 24, 29]. Другие морфологические типы, такие как организующаяся пневмония и диффузное альвеолярное повреждение, наблюдаются менее чем у 20% пациентов [7, 23, 24, 30].

Характерными находками при бронхоальвеолярном лаваже являются лимфоциты преимущественно CD8-положительных клеток [4, 7, 23, 24, 30].

По мере углубления знаний об АСС, расширения его диагностических возможностей выделяются клинические особенности не только этой группы пациентов по сравнению с популяцией больных ПМ/ДМ в целом, но и непосредственно внутри подгруппы АСС.

В последние годы отмечается, что течение болезни у некоторых пациентов с АСС отличается не только от наблюдаемого при ПМ/ДМ в целом, но и непосредственно внутри подгруппы АСС. Выделена подгруппа больных с тяжелым ИПЛ, серонегативным по Jo1-антителам. Исходя из этого можно обсуждать так называемый анти-Jo1-негативный синдром, подразумевая, что эти пациенты могут быть позитивными по

Рис. 2. *Эритема Готтрона*

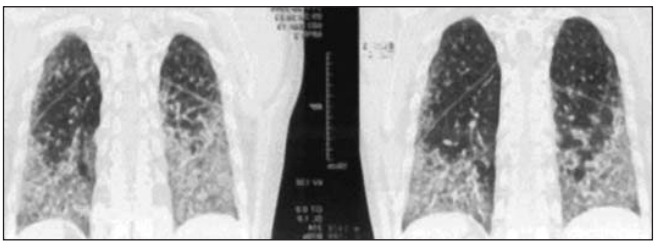

Рис. 3. *ИПЛ*

Таблица **2**. *Фенотипические подтипы некоторых антисинтетазных антител [4]*

Наиболее важные данные о пациентах	Anti-Jo1 (n=308)	Anti-PL12 (n=69) [7, 29, 33, 38, 41]	Anti-PL7 (n=21)	Anti-QJ (n=9)	Anti-KS (n=6)	Anti-EJ (n=1)	Anti-Zo (n=1)
Средний возраст, годы	50	52 (22–87)	15–68	53	51	57	49
ИПЛ, %	84	95	84	55	100	100	100
Легочная гипертензия	–	Чаще, чем при наличии анти-Jo1	–	–	–	–	–
«Рука механика», %	20	16–20	–	–	–	–	–
Лихорадка, %	35	45	–	–	–	–	–
Артрит, %	75	–	–	–	–	–	–
Мышечный синдром, %	78–100	60–100 [7, 38, 47] 0–50 [29, 33, 38]	84	100	0	100	100
КФК, АСТ, АЛТ	Повышены, реже норма	Ниже, чем при наличии анти-Jo1		–	–	–	–
Феномен Рейно, %	50	40–100	–	–	–	–	–
Прогноз	Зависит от тяжести ИПЛ и ответа на терапию						

Примечание. (–) данные отсутствуют.

другим антисинтетазным антителам (анти-PL7, анти-PL12, анти-QJ, анти-EJ, анти-KS, анти-Zo, антитела к тирозил-тРНК-синтетазе и др.), маркирующим более тяжелое ИПЛ в сочетании с возможно более «мягким» течением мышечного синдрома. Например, у пациентов с амиопатическим вариантом течения болезни анти-Jo1-антитела встречаются гораздо реже, чем другие антисинтетазные антитела [31].

Клиническая неоднородность внутри группы АСС подтверждена результатами многоцентрового ретроспективного исследованя B. Hervier и соавт. [32], завершенного в 2012 г., которое включало 233 больных с антителами анти-Jo1 (n=160), анти-PL7 (n=25) и анти-PL12 (n=48). Примечательно, что частота ИПЛ и миозита была связана со специфичностью антисинтетазных антител. Отмечено более близкое фенотипическое (клиническое) сходство у пациентов с анти-PL7- и анти-PL12-антителами в отличие от пациентов с анти-Jo1. Так, ИПЛ чаще наблюдалось у пациентов с анти-PL7- и анти-PL12-антителами (80 и 88%) по сравнению с больными, позитивными по анти-Jo1 (67%; p=0,014), тогда как миозит в этих случаях присутствовал реже (44 и 47% против 74% соответственно, p<0,001). Выживаемость пациентов также сопряжена с разновидностью антисинтетазных антител и значительно ниже у пациентов с анти-PL7/PL12 по сравнению с пациентами с анти-Jo1 (p=0,012).

J. Solomon и соавт. [4] предлагают фенотипическую характеристику подтипов некоторых антисинтетазных антител (табл. 2).

Для пациентов, позитивных по анти-PL12-антителам, характерны более высокий уровень тяжелого легочного поражения, легочной гипертензии, дисфагии и низкий уровень биохимических маркеров [4, 33–35]. Среди пациентов, которым было проведено морфологическое исследование, более чем у 50% обнаружена картина UIP [34]. Сведения о наличии миопатического синдрома противоречивы: согласно более ранним исследованиям (1986–1990), мышечная слабость была описана у 60–100% больных, однако по последним данным (2009–2010), миозит наблюдается только у 0–50% пациентов. Более того, согласно исследованиям M. Hirakata и соавт. [36] и A.W. Friedman и соавт. [37], среди больных с амиопатическим вариантом АСС 60% были позитивными по анти-PL12-антисинтетазным антителам. Примечательно, что у 75% пациентов этой подгруппы выявляются также миозит-ассоциированные антитела, в том числе анти-U1-RNP и анти-Sm, которые редко встречаются у анти-Jo1-позитивных пациентов [38, 39].

К фенотипическим чертам анти-PL7-позитивных пациентов также относят более высокую частоту ИПЛ и меньшую частоту мышечных поражений, чем у анти-Jo1-негативных пациентов. Более того, в группе пациентов с ИПЛ, негативных по анти-Jo1-антителам, у 77% определяются анти-PL7-антитела и только у 42% – миозит [29, 40].

Единичные описания пациентов, позитивных по другим антисинтетазным антителам, не позволяют с уверенностью обсуждать их фенотипические особенности, однако свидетельствуют о присутствии ИПЛ. У 2 из 4 пациентов, позитивных по анти-KS-антителам, которым была проведена биопсия легких, диагностирована NSIP, у 2 – UIP. В единственном описанном случае позитивности по анти-Zo-антителам также поставлен диагноз NSIP [4]. Пациентка, позитивная по анти-EJ-антителам, имела ДМ.

Терапия АСС. Вопрос терапии АСС остается актуальным. Очевидна необходимость включения БМП в лечение этой категории пациентов. Недостаточная эффективность монотерапии ГК при АСС продемонстрирована Y. Koreeda и соавт. [23].

Согласно результатам проспективного наблюдения A. Schnabel и соавт. [42], включавшего 20 пациентов с

ПМ/ДМ и ИПЛ, у 10 из них отмечена стабилизация и у 10 – быстрое прогрессирование легочной симптоматики, которое было остановлено при подключении циклофосфамида. I. Tillie-Leblond и соавт. [43] указывают на положительную динамику ИПЛ при АСС у 72% пациентов на фоне ГК в сочетании с иммуносупрессивной терапией и на прогрессирование ИПЛ у 28% больных, а также сообщают о его рецидивировании на фоне монотерапии ГК. Один пациент погиб от дыхательной недостаточности. Примечательно, что существенных различий в ответе на терапию между пациентами с острым и подострым началом ИПЛ не отмечалось.

Исследование R. Stanciu и соавт. [44] также свидетельствует о необходимости подключения БМП. Ретроспективный анализ (1998–2008) данных 48 пациентов с АСС (33 женщин и 15 мужчин, средний возраст – 43 года), позитивных по анти-Jo1-антителам, как и ожидалось, определил характерный для АСС симптомокомплекс: ИПЛ (80%), миозит (81%), артрит (77%), феномен Рейно (48%) и «рука механика» (21%). Монотерапию ГК (1-я группа) получали 14 (29%) пациентов, ГК в сочетании с БМП (2-я группа) – 34 (71%). У последних был более высоким уровень КФК (60–70 Ед/л по сравнению с 11–21 Ед/л; p=0,002) и чаще выявляли «руку механика» (p=0,02). ИПЛ и более низкие показатели жизненной емкости легких были характерны для пациентов 2-й группы (57,5 и 70% соответственно; p=0,02) и являлись прогностически неблагоприятными факторами обострения.

Не вызывает сомнения определяющая роль выраженности легочной патологии при АСС как показания для более агрессивной терапии у этих пациентов, возможности которой расширяются в связи с внедрением новых биологических препаратов. В последние годы в лечении ПМ/ДМ все более широкое признание находит анти-В-клеточная терапия, основным показанием к которой является тяжелое, резистентное к традиционной терапии ИПЛ у пациентов с АСС. Данные литературы свидетельствуют о положительном лечебном и стероид-сберегающем эффекте ритуксимаба (РТМ) [45–52].

Прогноз и выживаемость при АСС. Данные о прогнозе и выживаемости у пациентов с АСС и ИПЛ несколько противоречивы, что можно объяснить временем проведения исследований, а точнее диагностическими и терапевтическими возможностями. В сообщениях об исследованиях, выполненных в 1974 и 1999 гг., указано на положительный ответ на терапию ГК у 30–40% пациентов, на стабилизацию легочной симптоматики у 20–40% [53, 54].

В целом при ПМ/ДМ на фоне адекватной терапии отмечаются стабилизация и положительная динамика клинической картины. При АСС наиболее часто наблюдаются быстропрогрессирующие торпидные к терапии варианты течения ИПЛ [55]. Наличие «руки механика» при АСС часто сопряжено с развитием резистентного к терапии ИПЛ.

Смертность при АСС связанна с дыхательной недостаточностью и составляет около 10% в пределах 4 лет болезни и 21% – 5 лет, что значительно выше аналогичного показателя при ПМ/ДМ без АСС – 7% [4]. Вместе с тем W.W. Douglas и соавт. [54] считают, что 5-летняя выживаемость пациентов с идиопатическим ИПЛ не отличается от таковой при ПМ/ДМ с ИПЛ (не принимая во внимание позитивность по антисинтетазным антителам) и составляет 60%.

Согласно данным I. Marie и соавт. [56], средняя продолжительность жизни больных с ИПЛ составляет 53 мес, 1-годичная – 94,4%, 3-летняя – 90,4% и 5-летняя – 86,5%. Подключение иммуносупрессивной терапии позволяет добиться купирования легочной симптоматики у 20% и ее положительной динамики у 55% пациентов. У 25% больных с прогрессированием ИПЛ отмечены более высокий уровень нейтрофилии при проведении БАЛ и картина UIP в легочных биоптатах [56–59].

Таким образом, АСС является наиболее тяжелым подтипом ПМ/ДМ и представляет наибольший интерес для ревматологов и пульмонологов, что связано с трудностями ранней диагностики и терапии болезни. ИПЛ занимает центральное место в клинической картине АСС и определяет прогноз заболевания. Стероидрезистентность (или недостаточная эффективность лечения) требует одновременного назначения БМП. Наиболее эффективным и обнадеживающим препаратом на сегодняшний день является РТМ, однако это предположение нуждается в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N EngI J Med. 1975;(292):344–7.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med. 1975;(292):403.
3. Антелава ОА. Идиопатические воспалительные миопатии. Ревматология национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;502–17.
[Antelava OA. Idiopaticheskie vospalitel'nye miopatii. Revmatologiya natsional'noe rukovodstvo. Under edition of Nasonova EL, Nasonovoy VA. Moscow: GEOTAR-Media, 2008;502–17.]
4. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. J Bras Pneumol. 2011;(37):100–9.
5. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet. 2003;(362):971.
6. Plotz PH, Dalakas M, Leff RL et al. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: Polymyositis, dermatomyositis and related disorders. Ann Int Med. 1989;111–43.
7. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. Q J Med. 1990;77(282):1019–38.
8. Mileti LM, Strek ME, Niewold TB et al. Clinical characteristics of patients with anti-Jo-1 antibodies: a single center experience. J Clin Rheum. 2009;15(5):254–5.
9. Mielnik P, Wiesik-Szewczyk E, Olesinska M et al. Clinical features and prognosis of patients with idiopathic inflammatory myopathies and anti-Jo-1 antibodies. Autoimmunity. 2006;39(3):243–7.
10. Love LA, Leff RL, Fraser DD et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. Medicine (Baltimore). 1991;70(6):360–74.
11. Hirsch TJ, Enlow RW, Bias WB, Arnett FC. HLA-D related (DR) antigens in various kinds of myositis. Hum Immunol. 1981;3(2):181–6.
12. Lega JC, Cottin V, Fabien N et al. Interstitial lung disease associated with anti-PM/Scl or anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies: a similar condition? J Rheum. 2010;37(5):1000–9.
13. Mahler M, Raijmakers R, DKhnrich C et al. Clinical evaluation of autoantibodies to a novel PM/Scl peptide antigen. Arthr Res Ther. 2005;7(3):704–13.
14. Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L et al. Anti-Mi-2 antibodies. Autoimmunity. 2005;38(1):79–83.
15. Hengstman GJ, van Engelen BG, van Venrooij W. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. Curr Opin Rheum. 2004;16(6):692–9.
16. Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. Arthr Rheum. 1990;33(9):1361–70.
17. Антелава ОА, Тарасова ГМ, Сажина ЕГ и

др. Антисинтетазный синдром – наиболее тяжелый подтип полимиозита/дерматомиозита (описание случаев). Современная ревматология. 2009;(4):54–8.
[Antelava OA, Tarasova GM, Sazhina EG et al. Antisynthetase syndrome is the most severe subtype of polymyositis/dermatomyositis: description of cases. Sovremennaya revmatologiya. 2009;(4):54–8.]
18. Katzap E, Barilla-LaBarca ML, Marder G. Antisynthetase syndrome.Curr Rheum Rep. 2011;(13):175–81.
19. Антелава ОА, Балабанова РМ, Сажина ЕГ и др. Особенности дебюта и течения антисинтетазного синдрома как наиболее тяжелого подтипа полимиозита/дерматомиозита. Российский медицинский журнал. 2009;17(21):1443–7.
[Antelava OA, Balabanova RM, Sazhina EG i dr. Osobennosti debyuta i techeniya antisintetaznogo sindroma kak naibolee tyazhelogo podtipa polimiozita/dermatomiozita. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2009;17(21):1443–7.]
20. Labirua A, Lundberg IE. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. Curr Opin Rheum. 2010;(22):633–8.
21. Ананьева ЛП, Волков АВ, Смирнов АВ, Антелава ОА. Поражение органов дыхания при системных заболеваниях соединительной ткани. В кн.: Респираторная медицина. Под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007;(2):251–68.
[Anan'eva LP, Volkov AV, Smirnov AV, Antelava OA. Porazhenie organov dykhaniya pri sistemnykh zabolevaniyakh soedinitel'noy tkani. In the book: Respiratornaya meditsina. Under edition of Chuchalina AG. Moscow: GEOTAR-Media; 2007;(2):251–68.]
22. Антелава ОА, Бондаренко ИБ, Хитров АН, Насонов ЕЛ. Поражение дыхательной системы при полимиозите/дерматомиозите. Российский медицинский журнал. 2008;16,24(334):1633–7.
[Antelava OA, Bondarenko IB, Khitrov AN, Nasonov EL. Porazhenie dykhatel'noy sistemy pri polimiozite/dermatomiozite. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2008;16,24(334):1633–7.]
23. Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with antiaminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. Int Med. 2010;49(5):361–9.
24. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. Thorax. 2008;63(1):53–9.
25. Mozaffar T, Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibres. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;68(4):472–8.
26. Guglielmi S, Merz TM, Gugger M et al. Acute respiratory distress syndrome secondary to antisynthetase syndrome is reversible with tacrolimus. Eur Respir J. 2008;31(1):213–7.
27. Clawson K, Oddis CV. Adult respiratory distress syndrome in polymyositis patients with the anti-Jo-1 antibody. Arthr Rheum. 1995;38(10):1519–23.
28. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. Respir Med. 2009;103(11):1719–24.
29. Mileti LM, Strek ME, Niewold TB et al. Clinical characteristics of patients with anti-Jo-1 antibodies: a single center experience. J Clin Rheum. 2009;15(5):254–5.
30. Sauty A, Rochat T, Schoch OD et al. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1-antibodies. Eur Respir J. 1997;10(12):2907–12.
31. Watanabe K, Handa T, Tanizawa K et al. Prevalence of autoantibodies to aminoacyl-transfer RNA synthetases (ARS) among patients who were diagnosed with idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) [abstract]. Am J Respir Crit Care Med. 2010;(181):2354.
32. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: Phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. Autoimmun Rev. 2012; [Epub ahead of print].
33. Hervier B, Wallaert B, Hachulla E et al. Clinical manifestations of antisynthetase syndrome positive for anti-alanyl-tRNA synthetase (anti-PL12) antibodies: a retrospective study of 17 cases. Rheumatology (Oxford). 2010;49(5):972–6.
34. Kalluri M, Sahn SA, Oddis CV et al. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody. Cohort study and review of the literature. Chest. 2009;135(6):1550–6.
35. Handa T, Nagai S, Kawabata D et al. Long-term clinical course of a patient with anti PL-12 antibody accompanied by interstitial pneumonia and severe pulmonary hypertension. Int Med. 2005;44(4):319–25.
36. Hirakata M, Nakamura Y, Okano Y et al. Anti-alanyl tRNA synthetase (PL-12) antibodies are associated with interstitial lung disease in Japanese patients [abstract]. Arthr Rheum. 1995;(38):321.
37. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. Semin Arthr Rheum. 1996;26(1):459–67.
38. Targoff IN, Arnett FC. Clinical manifestations in patients with antibody to PL-12 antigen (alanyl-tRNA synthetase). Am J Med. 1990;88(3):241–51.
39. Schmidt WA, Wetzel W, FriedlKnder R et al. Clinical and serological aspects of patients with anti-Jo-1 antibodies – an evolving spectrum of disease manifestations. Clin Rheum. 2000;19(5):371–7.
40. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. Q J Med. 1990;77(282):1019–38.
41. Bunn CC, Bernstein RM, Mathews MB. Autoantibodies against alanyl-tRNA synthetase and tRNA Ala coexist and are associated with myositis. J Exp Med. 1986;163(5):1281–91.
42. Schnabel A, Reuter M, Biederer J et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. Semin Arthr Rheum. 2003;32(5):273–84.
43. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D et al. Interstitial lung disease and anti- Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. Thorax. 2008;63(1):53–9.
44. Stanciu R, Guiguet M, Musset L et al. Antisynthetase syndrome with anti-Jo1 antibodies in 48 patients: pulmonary involvement predicts disease-modifying antirheumatic drug use. J Rheum. 2012;39(9):1835–9. DOI: 10.3899/jrheum.111604 Epub 2012 Aug 1.
45. Salmeron G, Greenberg SD, Lidsky MD. Polymyositis and diffuse interstitial lung disease. A review of the pulmonary histopathologic findings. Arch Int Med. 1981;141(8):1005–10.
46. Антелава ОА, Насонов ЕЛ. Ритуксимаб в лечении идиопатических воспалительных миопатий. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС; 2012;178–89.
[Antelava OA, Nasonov EL. Rituksimab v lechenii idiopaticheskikh vospalitel'nykh miopatiy. Anti-V-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab. Under edition of Nasonova EL. Moscow: IMA-PRESS; 2012;178–89.
47. Lambotte O, Kotb R, Maigne G et al. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. J Rheum. 2005;(32):1369–70.
48. Brulhart L, Waldburger JM, Gabay C. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. Ann Rheum Dis. 2006;(65):974–5.
49. Vandenbroucke E, Grutters JC, Altenburg J et al. Rituximab in life threatening antisynthetase syndrome. Rheum Int. 2009;(29):1499–502.
50. Frikha F, Rigolet A, Behin A et al. Efficacy of rituximab in refractory and relapsing myositis with anti-JO1 antibodies: a report of two cases. Rheumatology (Oxford). 2009;(48):1166–8.
51. Sem M, Molberg O, Lund MB et al. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. Rheumatology (Oxford). 2009;(48):968–71.
52. Ball EMA, Savage EM, Pendleton A. Refractory anti-synthetase syndrome treated with rituximab. Rheumatology (Oxford). 2010;(49):1013.
53. Frazier AR, Miller RD. Interstitial pneumonitis in association with polymyositis and dermatomyositis. Chest. 1974;65(4):403–7.
54. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE et al. Polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(7):1182–5.
55. Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. Autoimmunity. 2006;39(3):233–41.
56. Marie I, Hachulla E, ChOrin P et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Arthr Rheum. 2002;47(6):614–22.
57. Nawata Y, Kurasawa K, Takabayashi K et al. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. J Rheum. 1999;26(7):1527–33.
58. Tanaka F, Origuchi T, Migita K et al. Successful combined therapy of cyclophosphamide and cyclosporine for acute exacerbated interstitial pneumonia associated with dermatomyositis. Int Med. 2000;39(5):428–30.
59. Yoshida T, Koga H, Saitoh F et al. Pulse intravenous cyclophosphamide treatment for steroid-resistant interstitial pneumonitis associated with polymyositis. Int Med. 1999;38(9):733–8.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние инфликсимаба на качество жизни пациентов с анкилозирующим спондилитом по данным опросника SF-36

Т.А. Раскина, О.А. Пирогова, Ж.А. Пивоварова

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России

Цель *исследования – оценить влияние инфликсимаба (ИНФ) на качество жизни (КЖ) больных анкилозирующим спондилитом (АС) на основании анализа результатов опроса по анкете SF-36.*

Материал и методы. *Под наблюдением находилось 66 пациентов мужского пола с диагнозом АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.) в развернутой или поздней стадии заболевания с высокой степенью активности по BASDAI ⩾4,0. Все больные были разделены на 2 группы в зависимости от варианта базисной терапии. 1-я группа – 16 пациентов, получавших комбинированную терапию ИНФ по стандартной схеме: 0, 2, 6-я недели, далее каждые 8 нед из расчета 5 мг/кг массы тела и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в стандартных дозах. 2-я группа – 50 пациентов, получавших монотерапию НПВП в аналогичных дозах. Оценка КЖ больных АС проводилась с помощью опросника SF-36.*

Результаты исследования. *Среди шкал, оценивающих физическое здоровье, наибольшие различия между группами выявлены для интенсивности боли – 38,42% (p<0,0001), наименьшие – по показателю общего состояния здоровья – 24,48% (p<0,001). По шкалам, оценивающим психическое здоровье, выявлены статистически значимые различия между группами для показателя жизненной активности – 24,78% (p<0,001).*

Заключение. *Установлено, что у больных, получавших монотерапию НПВП, отмечались более низкие значения по всем шкалам опросника SF-36, чем у больных, получавших комбинированную терапию ИНФ и НПВП.*

Ключевые слова: *анкилозирующий спондилит, ингибиторы фактора некроза опухоли α, качество жизни, опросник SF-36.*

Контакты*: Оксана Анатольевна Пирогова* ***doc-oxi@yandex.ru***

Для ссылки: *Раскина ТА, Пирогова ОА, Пивоварова ЖА. Влияние инфликсимаба на качество жизни пациентов с анкилозирующим спондилитом по данным опросника SF-36. Современная ревматология. 2013;(3):47–50.*

[Raskina TA, Pirogova OA, Pivovarova ZnA. Effect of infliximab on quality of life in patients with ankylosing spondylitis according to sf-36 questionnaire data. Modern Rheumatology. 2013;(3):47–50.]

Effect of infliximab on quality of life in patients with ankylosing spondylitis according to sf-36 questionnaire data

T.A. Raskina, O.A. Pirogova, Zh.A. Pivovarova

Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

Objective*: to evaluate the effect of infliximab (INF) on quality of life (QL) in patients with ankylosing spondylitis (AS), by analyzing the results of a SF-36 questionnaire survey.*

Subjects and methods*. Sixty-six male patients, diagnosed with AS (according to the 1984 modified New-York criteria) in its extensive or end stage with a high activity (BASDAI ⩾4.0), were followed up. All the patients were divided into 2 groups according to the option of disease-modifying antirheumatic drug therapy: 1) 16 patients who received combination therapy with INF given as a standard regimen at 0, 2, and 6 weeks followed by a regimen of 5 mg/kg body weight and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in standard doses every 8 weeks; 2) 50 patients who had monotherapy with NSAIDs in the same doses. QL was assessed using the Short-Form 36 (SF-36) questionnaire in patients with AS.*

Results*. The scales evaluating physical health showed the greatest group differences in pain intensity (38.42%; p<0.0001) and the least in the general health status (24.48%; p<0.001). Those assessing mental health displayed statistically significant group differences in vital activity (24.78%; p<0.01).*

Conclusion*. The patients receiving monotherapy with NSAIDs were found to have lower scores in all SF-36 scales than those on combination therapy with INF and NSAIDs.*

Key words: *ankylosing spondylitis, tumor necrosis factor-α inhibitors, quality of life, SF-36 questionnaire.*

Contact*: Oksana Anatolyevna Pirogova* ***doc-oxi@yandex.ru***

Анкилозирующий спондилит (АС) – заболевание, относящееся к группе серонегативных спондилоартропатий и характеризующееся развитием хронического системного воспалительного процесса с преимущественным поражением осевого скелета. Основной клинический симптом АС – воспалительная боль в нижней части спины и позвоночнике – является следствием воспаления в крестцово-подвздошных суставах (КПС) и структурах позвонков [1, 2].

Распространенность АС, по данным разных авторов, составляет от 0,1 до 1,4%. По результатам эпидемиологического исследования, выполненного в 2008 г., распространенность АС в России составляет 0,1%, что, вероятно, свидетельствует о неудовлетворительной и поздней диагностике данного заболевания [3]. У подавляющего большинства больных (81–97%) АС возникает в возрасте до 40 лет, исключительно редко заболевание развивается у детей до 10 лет (2%) и у лиц старше 50 лет (5%). Мужчины заболевают в несколько раз чаще, чем женщины [4, 5].

Социальная значимость проблемы обусловлена тем, что основной контингент пациентов – это лица молодого возраста, а заболевание часто приводит к длительной потере трудоспособности и ранней инвалидизации, влияя

Таблица **1**. *Клиническая характеристика больных АС*

Показатель	1-я группа (НПВП + ИНФ)	2-я группа (НПВП)
Число больных	16	50
Возраст, годы	36,1±2,2	39,3±2,0
Длительность заболевания, годы	11,2±1,3	10,5±2,4
Число больных периферическим артритом	5	15
Индекс BASDAI (0–10), баллы	8,3±3,4	8,0±2,8
Индекс BASFI (0–10), баллы	6,3±2,4	6,4±3,3

на психологическое состояние пациентов, значительно ухудшая качество их жизни (КЖ). В первые 5 лет болезни инвалидами становятся более 20% заболевших АС, при давности болезни более 10 лет – 45%, а при поражении периферических суставов – 65% больных. Одной из важнейших задач лечения АС является улучшение КЖ, предполагающее снижение активности заболевания или достижение ремиссии.

КЖ представляет собой интегральную характеристику различных сфер жизнедеятельности, основанную на субъективном его восприятии, и в медицинском понимании всегда связано со здоровьем. Оно характеризует прежде всего изменения физического, эмоционального и социального благополучия под влиянием заболевания и лечения. В настоящее время в ревматологии КЖ больных изучают с помощью общепризнанных международных инструментов исследования – общих и специфических опросников, разработанных экспертами ведущих мировых центров в соответствии с принципами Good Clinical Practice (GCP) – доброкачественной клинической практики. Одним из наиболее широко распространенных общих опросников для оценки КЖ является The Short Form-36 (SF-36). Опросник отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности, на которые влияет состояние здоровья.

Улучшение КЖ больных АС может быть либо главной, либо дополнительной, либо единственной целью лечения [6]. Основную роль в лечении АС играют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α. НПВП можно применять в качестве средств монотерапии при АС. Они значительно улучшают клинические и функциональные показатели активности, а также снижают СОЭ и уровень СРБ [7, 8]. Первые рекомендации по использованию ингибиторов ФНОα у больных АС были разработаны в 2003 г. и обновлены в 2006 г. [8, 9]. В многочисленных исследованиях показано, что ингибиторы ФНОα достоверно уменьшают число воспалительных изменений в позвоночнике и КПС. На фоне длительной терапии ингибиторами ФНОα у большинства пациентов симптомы воспаления полностью исчезают. Значимая эффективность препарата по сравнению с плацебо была впервые описана J. Braun и соавт. [10] в результате рандомизированного двойного слепого исследования 69 пациентов с активным АС, получавших инфликсимаб (ИНФ) в дозе 5 мг/кг. Кроме того, было установлено, что ИНФ уменьшает выраженность внесуставных проявлений АС, приводящих к снижению КЖ и указывающих на неблагоприятные исходы заболевания.

Цель исследования – оценить влияние ИНФ на КЖ больных АС на основании результатов опроса по анкете SF-36.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 66 пациентов мужского пола с диагнозом АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.) [11], в развернутой или поздней стадии заболевания с высокой степенью активности – индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ⩾ 4,0.

Все больные были разделены на 2 группы в зависимости от варианта базисной терапии. 1-я группа – 16 пациентов, получавших комбинированную терапию ИНФ и НПВП. 2-я группа – 50 пациентов, получавших монотерапию НПВП в стандартных дозах (диклофенак 150 мг/сут, нимесулид 200 мг/сут, мелоксикам 15 мг/сут). Индекс НПВП для всех пациентов соответствовал 100, т. е. дозы НПВП были эквивалентны диклофенаку 150 мг/сут и принимались ежедневно [7]. ИНФ назначали по стандартной схеме из расчета 5 мг/кг массы тела: в 1-й день, затем через 2 и 6 нед после первого введения, далее каждые 8 нед. Лечение проводилось согласно ASAS/EULAR 2006 г. [8, 9]. Период наблюдения составил 12 мес.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Группы больных были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания. Средний возраст больных в 1-й группе – 36,1±2,2 года, во 2-й группе – 39,3±2,0 года (p=0,78). Длительность заболевания АС – 11,2±1,3 и 10,5±2,4 года соответственно (p=0,89).

Оценку КЖ больных АС проводили с помощью опросника SF-36 по следующим шкалам:

1. Общее состояние здоровья – General Health (GH): шкала оценивает состояние здоровья в настоящий момент, перспективы лечения и сопротивляемость болезни: чем выше показатель, тем лучше состояние здоровья пациента.

2. Шкала боли – Bodily Pain (BP): оценивает интенсивность болевого синдрома и его влияние на способность к нормальной деятельности, включая работу по дому и за его пределами в течение последнего месяца.

3. Физическое функционирование – Physical Functiong (PF): шкала оценивает физическую активность, включающую самообслуживание, ходьбу, подъем по лестнице, перенос тяжестей, а также выполнение значительных физических нагрузок. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность значительно ограничена из-за состояния здоровья.

4. Ролевое физическое функционирование – Role Physical (RP): шкала определяет роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, отражает степень, в которой здоровье лимитирует обычную деятельность, т. е. характеризует степень ограничения выполнения работы или повседневных обязанностей теми проблемами, которые связаны со здоровьем.

5. Шкала социального функционирования – Social Functioning (SF): оценивает удовлетворенность уровнем социальной активности (общением с друзьями, семьей,

Таблица **2**. *Состояние здоровья больных АС по данным опросника SF-36*

Шкала	1-я группа (НПВП + ИНФ)	2-я группа (НПВП)	p
GH	58,76±20,37	34,49±20,04	<0,001
BP	59,93±27,27	23,36±24,3	<0,0001
PF	63,4±25,88	24,98±23,11	<0,0001
RP	66,97±22,29	37,18±23,28	<0,0001
SF	51,23±14,54	41,68±12,26	<0,001
VT	63,61±26,25	38,83±20,19	<0,001
MH	58,82±15,96	39,5±15,32	<0,001
RE	62,36±16,28	39,15±13,79	<0,001
Физический компонент здоровья	62,26±23,95	30,0±19,71	<0,0001
Психологический компонент здоровья	59,0±18,26	39,79±15,39	<0,001

Примечание. p – достоверность различий между группами.

соседями, коллективом) и отражает степень, в которой физическое или эмоциональное состояние пациента его ограничивает.

6. Шкала жизнеспособности – Vitality (VT): подразумевает оценку ощущения пациентом полноты сил и энергии.

7. Психическое здоровье – Mental Health (MH): оценивает настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Чем выше показатель, тем больше времени пациенты чувствовали себя спокойными, умиротворенными в течение последнего месяца.

8. Ролевое эмоциональное функционирование – Role Emotional (RE): шкала предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает работе или другой повседневной деятельности, включая большие затраты времени на их выполнение, уменьшение объема сделанной работы, ухудшение ее качества.

Показатели каждой шкалы варьируют в пределах 0–100, где 100 – полное здоровье. Полученные результаты в баллах сравнивали между группами. Чем выше был показатель по каждой шкале, тем лучше было КЖ по данному параметру [6, 12, 13].

Исследование выполнялось в соответствии с этическими стандартами биоэтического комитета, разработанными с учетом Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правил клинической практики в Российской Федерации», утвержденных приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проводили с использованием 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 проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни для двух независимых выборок. Для всех видов анализа различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты исследования. У больных АС, получавших монотерапию НПВП, отмечены более низкие значения по всем шкалам опросника SF-36, чем у больных, получавших комбинированную терапию ИНФ и НПВП. Результаты представлены в табл. 2.

По шкалам, оценивающим физическое здоровье, наибольшие различия между группами больных выявлены для интенсивности боли – 38,42% (p<0,0001). Различия по шкале физического функционирования составили 36,57% (p<0,0001), по показателю ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, – 29,79% (p<0,0001). Высокие показатели этой шкалы у больных, получавших комбинированную терапию ИНФ и НПВП, свидетельствуют об увеличении социальной активности, уменьшении ограничений в повседневной жизни, трудовой деятельности и при выполнении домашней работы.

Наименьшие различия между группами больных установлены по показателю общего состояния здоровья – 24,48% (p<0,001).

По шкалам, оценивающим психическое здоровье, также получены статистически значимые различия между группами, при этом наибольшие из них выявлены 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).

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

Заключение. В исследовании установлено статистически значимое улучшение КЖ у больных АС, получавших комбинированную терапию ИНФ и НПВП, по сравнению с больными, получавшими монотерапию НПВП.

Наибольшие различия выявлены по шкалам интенсивности боли и физического функционирования, т. е. оценивающим физическое здоровье. У пациентов, нахо-

дившихся на комбинированной терапии ИНФ и НПВП, отмечены статистически значимо более высокие показатели жизненной активности, обусловливающие психическое здоровье, чем у больных, получавших монотерапию НПВП.

Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о том, что комбинированная терапия НПВП и ИНФ положительно влияет на КЖ больных при развернутом АС. Эффективность комбинированной терапии ИНФ и НПВП выше, чем монотерапии НПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X et al. The Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) Handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68(Suppl II):1–44.
2. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiology and pathology of the spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am. 1998;(24):697–735.
3. 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 SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2008;(4):4–13.]
4. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 2007;369(9570):1379–90.
5. Van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. Rheum Dis Clin North Am. 1998;24(4):663–76.
6. Ware JE, Snow KK, Kosinski M et al. SF-36 Health Survey. Manuel and Interpretation Guide. Lincoln, RI: QualityMetric Inc; 2000;150.
7. Dougados M, Paternotte S, Braun J et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2011;(70):249–51.
8. Braun J, Pham T, Sieper J et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2003;(62):817–24.
9. Braun J, Davis J, Dougados M et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2006;(65):316–20.
10. Braun J, Brandt J, Listing A et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2005;(64):229–234.
11. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. Arthr Rheum. 1984;(27):361–8.
12. Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ. Методология оценки качества жизни в практике ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2003;(2):72–6.
[Amirdzhanova VN, Koylubayeva GM. Quality of life assessment methodology in practice of rheumatologist. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2003;(2):72–6.]
13. Амирджанова ВН, Горячев ДВ, Коршунов НИ и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36. Научно-практическая ревматология. 2008;(1):36–48.
[Amirdjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI et al. SF-36 questionnaire population quality of life indices Objective. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2008;(1):36–48.

Опыт длительного применения цертолизумаба пэгола (симзия)

К.А. Лыткина, Г.П. Арутюнов

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4» ДЗ Москвы, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Минздрава России, Москва

Цель *настоящего исследования – установить, может ли длительная комбинированная терапия ингибитором фактора некроза опухоли (ФНО) α в сочетании с базисным препаратом (метотрексат – МТ) привести к стойкой ремиссии ревматоидного артрита (РА) и сохранению ее даже после отмены генно-инженерного биологического препарата (ГИБП).*

Материал и методы. *В ГКБ №4 Москвы наблюдались 5 больных РА (4 женщины и 1 мужчина), получавших цертолизумаба пэгол (ЦЗП, симзия) с 2005 г. Лечение осуществлялось в рамках исследования CDP 879-027/28 до августа 2011 г., в дальнейшем пациенты продолжили получать препарат в отделении до февраля 2011 г. Средний возраст пациентов – 49,2±8,58 года, средняя длительность РА – 4,4±2,3 года. Причиной назначения препарата была неэффективность предыдущей стандартной базисной терапии (сульфасалазин, лефлуномид, в момент назначения ЦЗП все пациенты получали МТ в дозе 10–15 мг/нед, 2 больных – в сочетании с преднизолоном 5–7,5 мг/сут). У всех пациентов сохранялась высокая активность заболевания, средний DAS28 – 6,33±0,52. Проводили также оценку качества жизни (КЖ) с помощью общих опросников HAQ, EQ-5D. Среднее значение КЖ по EQ-5D составило 50±7,9 балла, по HAQ – 1,825±0,17 балла.*

С октября – декабря 2005 г. пациенты в рамках слепого исследования получали или 400 мг ЦЗП, или 200 мг ЦЗП, или плацебо, с 2006 г. в рамках открытого исследования – ЦЗП 400 мг 1 раз в 2 нед подкожно, с февраля 2008 г. – 200 мг 1 раз в 2 нед подкожно (доза была снижена по процедуре протокола после того, как накопились данные об эффективности данной схемы введения препарата).

Результаты исследования. *К моменту окончания лечения ЦЗП у 3 пациентов достигнута устойчивая (1 год и более) ремиссия заболевания (DAS28<2,6), у 2 – низкая степень активности (DAS28<3,2), что подтверждено показателями КЖ по опросникам HAQ и EQ-5D.*

У 3 пациентов решено не возобновлять терапию ГИБП. Они продолжили получать в качестве базисной терапии МТ 12,5–15 мг/нед. Один пациент с максимальным значением DAS28 (3,16) на момент окончания протокола продолжил лечение ЦЗП (200 мг 1 раз в 2 нед подкожно). Еще одна пациентка с умеренной степенью активности РА на момент окончания терапии самостоятельно завершила лечение ингибитором ФНОα.

Через 1 год у 2 пациентов сохраняется стойкая ремиссия РА, необходимости в назначении ГИБТ нет. У пациентки, прекратившей лечение, активность РА возросла, ей было рекомендовано возобновление терапии ингибитором ФНОα. Еще у одной пациентки констатирована низкая активность РА, наблюдение за ней продолжено.

Заключение. *Полученные данные подтверждают, что длительная комбинированная терапия ингибитором ФНОα в сочетании с МТ может привести не только к стойкой ремиссии РА, но и к сохранению ее даже после отмены ГИБП. Назначение ЦЗП в течение 6,5 лет индуцировало ремиссию и способствовало поддержанию стабильного состояния у части пациентов в течение 1 года после отмены препарата.*

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, базисные препараты, цертолизумаба пэгол.*

Контакты*: Каринэ Арнольдовна Лыткина* ***lytkina.k@mail.ru***

Для ссылки: *Лыткина КА, Арутюнов ГП. Опыт длительного применения цертолизумаба пэгола (симзия). Современная ревматология. 2013;(3):50–3.*

[Lytkina KA, Arutyunov GP. Experience with long-term use of certolizumab pegol (Cimzia). Modern Rheumatology. 2013;(3):50–3.]

Experience with long-term use of certolizumab pegol (Cimzia)

K.A. Lytkina, G.P. Arutyunov

City Clinical Hospital Four, Moscow Healthcare Department; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Objective*: to establish whether long-term combination therapy with a tumor necrosis factor (TNF) α inhibitor and a disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) (methotrexate – MTX) may lead to sustained rheumatoid arthritis (RA) remission and its maintenance even after discontinuation of genetically engineered biological agents (GEBA).*

Subjects and methods*. Moscow City Clinical Hospital Four had been following up 5 patients (4 women and 1 man) receiving certolizumab pegol (CZP, Cimzia) since 2005. Their treatment was performed in the CDP 879-027/28 study until August 2011; thereafter the patients continued to receive the drug at the department until February 2011. The patients' mean age was 49.2±8.58 years; the average duration of RA was 4.4±2.3 years. The reason for using the medicament was ineffective previous standard DMARD therapy (sulfasalazine, leflunomide; when using CZP, all the patients took MTX in a dose of 10-15 mg/week; 2 patients had it in combination with prednisolone 5-7.5 mg/day). In all the patients, the disease activity remained high (mean DAS28, 6.33±0.52). Quality of life (QL) was also assessed using overall HAQ, EQ-5 questionnaires. The mean EQ-5D and HAQ QL scores were 50±7.9 and 1.825±0.17, respectively. The patients received either CZP 400 or 200 mg, or placebo in a blind study in October to December 2005; in an open-label study they took 400 mg CZP subcutaneously once two weeks since 2006 and 200 mg of this agent subcutaneously once two weeks (the dose was reduced according to the protocol after data on the efficiency of this dosage regimen were accumulated) since February 2008.*

Results*. By the end of CZP treatment, 3 patients achieved sustained (1-year or more) remission (DAS28<2.6); 2 patients had low disease activity (DAS28<3.2), as confirmed by QL indicators according to the HAQ and EQ-5D questionnaires.*

It was decided that 3 patients would not resume GEBA therapy. They continued to take MTX 12.5-15 mg/week as DMARD therapy. One patient with a maximum DAS28 score of 3.16 by the end of the protocol continued to be treated with CZP (200 mg subcutaneously once two weekly). Another female patient with moderate RA activity at the end of therapy herself completed the treatment with a TNF-α inhibitor.

Following a year, 2 patients remained in sustained RA remission and did not need a GEBA. RA activity increased in a female patient who had stopped treatment; she was recommended to resume therapy with the TNF-α inhibitor. Another female patient was stated to have a low RA activity and her follow-up was continued

Conclusion*. The findings are evidence in favor of the fact that long-term combination therapy with a TNF-α inhibitor in combination with MTX may lead to not only sustained RA remission, but also its maintenance even after a GEBA was discontinued. The use of CZP for 6.5 years induced remission and promoted stability in some patients during a year after drug discontinuation.*

Key words: *rheumatoid arthritis, genetically engineered biological agents, disease-modifying antirheumatic drugs, certolizumab pegol.*

Contact*: Karine Arnoldovna Lytkina* ***lytkina.k@mail.ru***

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1]. При РА отмечается прогрессирующее течение, приводящее при отсутствии адекватной терапии к инвалидизации больных.

Лечение традиционными базисными препаратами часто позволяет облегчить симптомы РА, улучшить функциональное состояние, при этом полный регресс активности заболевания наблюдается редко. Ремиссия, определяемая по критериям EULAR, достигается у 7–22% пациентов, получающих монотерапию традиционными базисными препаратами [2].

Наиболее значимым шагом в терапии РА в последние десятилетия стала возможность контролировать течение заболевания с помощью генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Сегодня ГИБП заняли прочное место в лечении таких больных.

Доказано, что комбинация ГИБП с метотрексатом (МТ) или лефлюномидом (ЛЕФ) превосходит монотерапию синтетическими базисными препаратами по эффективности в отношении ответа на терапию, активности болезни, функциональных нарушений, качества жизни и снижения темпов рентгенологического прогрессирования при удовлетворительном профиле безопасности [2]. Особенно широко используются ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α. Раннее назначение ингибиторов ФНОα ведет к значительному уменьшению клинической активности и рентгенологического прогрессирования РА по сравнению с монотерапией синтетическими базисными препаратами или их комбинацией с глюкокортикоидами [5, 6].

Таблица **1**. *Динамика индекса DAS28*

DAS28	Пациенты				
	1	2	3	4	5
Октябрь–декабрь 2005 г.	6,26	6,02	7,20	6,35	5,84
Январь–февраль 2010 г.	2,17	2,21	2,86	2,56	2,16
Февраль 2011 г.	2,19	2,17	3,16	2,9	2,14
Апрель 2012 г.	1,99	2,71	2,98	4,85	2,31

Таблица **2**. *Динамика индекса HAQ*

HAQ	Пациенты				
	1	2	3	4	5
Октябрь–декабрь 2005 г.	1,75	1,75	1,625	2,0	2,0
Февраль 2011 г.	1,25	1,25	1,375	1,25	0
Апрель 2012 г.	1,25	1,5	1,25	1,5	0,75

Таблица **3**. *Динамика результатов опросника EQ-5D*

EQ-5D	Пациенты				
	1	2	3	4	5
Октябрь–декабрь 2005 г.	45	40	50	55	60
Февраль 2011 г.	85	70	75	75	75
Март 2012 г.	85	70	75	70	77

В настоящее время наиболее обсуждаемым вопросом в терапии ГИБП является возможность отмены препарата при достижении стойкой ремиссии. Европейские исследования BeST и OPTIMA у пациентов с ранним РА, а также исследование японских ревматологов HONOR у пациентов с длительно текущим РА показали, что после достижения клинической ремиссии или низкой активности заболевания у пациентов, получавших терапию инфликсимабом (ИНФ) или адалимумабом (АДА) в комбинации с МТ, после отмены ингибиторов ФНОα сохранялась ремиссия без рентгенологического прогрессирования и усугубления функциональной недостаточности [3].

Попытка отмены ингибиторов ФНОα может быть предпринята при достижении глубокой ремиссии (DAS28<2,6) [4] на протяжении по крайней мере 6 мес.

Однако в настоящий момент опубликовано не так много данных об отмене ингибиторов ФНОα после достижения стойкой ремиссии [6].

Цель настоящего исследования – установить, может ли длительная комбинированная терапия ингибитором ФНОα в сочетании с МТ привести не только к стойкой ремиссии РА, но и к сохранению ее даже после отмены ГИБП.

Материал и методы. В ГКБ №4 г. Москвы наблюдались 5 больных с РА, получавших цертолизумаба пэгол (ЦЗП, симзия) с 2005 г. Лечение осуществлялось в рамках исследования CDP 879-027/28 до августа 2011 г., в дальнейшем пациенты продолжили получать препарат в отделении до февраля 2011 г. Средний возраст пациентов составил 49,2±8,58 года. Среди пациентов было 4 женщины и 1 мужчина. Средняя длительность РА на момент включения в исследование составила 4,4±2,3 года. Причиной назначения препарата была неэффективность стандартной базисной терапии (в качестве предыдущей базисной терапии использовались сульфасалазин, ЛЕФ, в момент назначения ЦЗП все пациенты получали МТ в дозе 10–15 мг/нед, 2 больных – в сочетании с преднизолоном 5–7,5 мг/сут). Несмотря на проводимую терапию, у всех пациентов сохранялась высокая активность заболевания, средний индекс DAS28 составил 6,33±0,52. Кроме оценки активности заболевания, проводили также оценку качества жизни (КЖ) пациентов с помощью общих опросников HAQ, EQ-5D. На момент включения в исследование среднее значение состояния пациентов по «термометру» EQ-5D составило 50±7,9 балла, по HAQ – 1,825±0,17 балла.

С октября – декабря 2005 г. пациенты в рамках слепого исследования получали или 400 мг ЦЗП, или 200 мг ЦЗП, или плацебо, с 2006 в рамках открытого исследования – ЦЗП 400 мг 1 раз в 2 нед подкожно, с февраля 2008 г. – 200 мг 1 раз в 2 нед подкожно (доза была снижена по процедуре протокола после того, как накопились данные об эффективности данной схемы введения препарата). В задачи данной статьи не входит оценка эффективности препарата, поэтому анализ состояния пациентов за время проведения протокола CDP 870 не приводится. Данные об эффективности и безопасности ЦЗП опубликованы ранее по материалам протоколов RAPID 1 и RAPID 2 [7, 8]. Последнее введение ЦЗТ выполнено в феврале 2011 г.

Результаты исследования. Данные об активности заболевания в начале исследования, на момент окончания терапии и в ходе дальнейшего наблюдения представлены в табл. 1.

В табл. 2 приведены данные опросника HAQ перед включением пациентов в исследование, в момент окончания исследования и в апреле 2012 г.

В табл. 3 представлена оценка состояния пациентов по «термометру» опросника EQ-5D.

Как видно из данных табл. 1–3, к моменту окончания лечения ЦЗП у 3 пациентов достигнута устойчивая (1 год и более) ремиссия заболевания (DAS28<2,6), у 2 – низкая степень активности (DAS28<3,2), что также было подтверждено показателями КЖ по опросникам HAQ и EQ-5D.

С учетом устойчивой ремиссии РА было принято решение не возобновлять терапию ГИБП у 3 пациентов (1, 2 и 5). Они продолжили получать в качестве базисной терапии МТ 12,5–15 мг/нед. Пациент 3, имевший на момент окончания протокола максимальное значение DAS28 (3,16), продолжил лечение ЦЗП 200 мг 1 раз в 2 нед подкожно. Пациентка 4 с умеренной степенью активности РА на момент окончания терапии завершила лечение ингибитором ФНОα по личным причинам.

Следующая оценка состояния пациентов проведена через 1 год. Как видно из данных табл. 1–3, у пациентов 1 и 5 сохраняется стойкая ремиссия РА, необходимости в назначении ГИБТ нет. У пациентки 4 состояние ухудшилось, активность РА возросла, ей было рекомендовано возобновление терапии ингибитором ФНОα. У пациентки 2 констатирована низкая активность РА, наблюдение за ней продолжено.

Заключение. Полученные данные подтверждают, что длительная комбинированная терапия ингибитором ФНОα в сочетании с МТ может привести не только к стойкой ремиссии РА, но и к сохранению ее даже после отмены ГИБП. Назначение ЦЗП в течение 6,5 лет индуцировало ремиссию и способствовало поддержанию стабильного состояния у части пациентов в течение 1 года после отмены препарата. Безусловно, необходимо дальнейшее наблюдение за пациентами для выяснения возможной длительности ремиссии и сроков возобновления терапии ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harris ED Jr. Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med. 1990;322(18):1277–89.
2. Sesin CA, Bingham CO 3rd. Remission in rheumatoid arthritis: wishful thinking or clinical reality? Semin Arthritis Rheum. 2005 Dec;35(3):185–96.
3. Tanaka Y. Next stage of RA treatment: is TNF inhibitor-free remission a possible treatment goal? Ann Rheum Dis. 2013 Apr;72 Suppl 2:ii124–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202350.
4. Khanna D, Oh M, Furst DE et al. Evaluation of the preliminary definitions of minimal disease activity and remission in an early seropositive rheumatoid arthritis cohord. Arthritis Rheum. 2007 Apr;57(3):440–7.
5. Tanaca Y. Intensive treatment and treatment holiday of TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2012 May;24(3):319–26. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283524e4c.
6. Saleem B, Nizam S, Emery P. Can remission be maintained with or without further drug therapy in rheumatoid arthritis? Clin Exp Rheumatol. 2006 Nov–Dec;24(6 Suppl 43):S33–6.
7. Keystone E, Heije Dv, Mason D Jr et al. Certolizumab Pegol plus Methotrexate is Sugnificantly More Effective Than Placebo Plus Methotrexate in Active Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum. 2008;58(11):3319–29. DOI: 10.1002/art.23964.
8. Smolen J, Landewe RB, Mease P et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomized controlled trial. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):797–804. DOI: 10.1136/ard.2008.101659.

Боль – основной компонент качества жизни больных анкилозирующим спондилитом и возможности ее купирования

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

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия»

Представлены результаты исследования качества жизни (КЖ) у больных анкилозирующим спондилитом. Показано значение хронического болевого синдрома в снижении КЖ. Рассмотрены вопросы комплексной терапии болевого синдрома с использованием нимесулида (найз) и тизанидина (сирдалуд).

Ключевые слова: *анкилозирующий спондилит, боль, качество жизни, нимесулид (найз), тизанидин (сирдалуд).*
Контакты*: Пирогова Оксана Анатольевна* ***doc-oxi@yandex.ru***

Для ссылки: *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. Modern Rheumatology. 2013;(3):53–7.]

Pain is a major component of quality of life in patients with ankylosing spondylitis and the possibilities of its relief

O.A. Pirogova, T.A. Raskina, M.V. Letaeva
Kemerovo State Medical Academy

The paper gives the results of an investigation of quality of life (QL) in patients with ankylosing spondylitis. It shows the implication of chronic pain syndrome in lowering QL and considers the issues of combination therapy with nimesulide (nise) and tizanidine (sirdalud) for pain syndrome.

Key words: *ankylosing spondylitis, pain, quality of life, nimesulide (nise) and tizanidine (sirdalud).*
Contact*: Oksana Anatolyevna Pirogova* ***doc-oxi@yandex.ru***

Хроническая боль (ХБ), связанная с патологией суставов и позвоночника, – основное проявление ревматических заболеваний (РЗ) [1]. Ревматическая боль ранее рассматривалась как ноцицептивная, поскольку она тесно связана с воспалением и структурным повреждением тканей. В противоположность ей боль, индуцированная изменениями нервных образований, классифицировалась как нейропатическая. На сегодняшний день провести четкую границу между ноцицептивной и нейропатической болью уже не представляется возможным, поскольку результаты исследований позволяют говорить об активном участии нейрогенных механизмов в формировании ревматической боли [2].

Таблица **1**. *Клиническая характеристика больных АС*

Признак	Число больных
Возраст, годы:	
до 40	42(63)
40–50	15(23)
старше 50	9(14)
Длительность болезни, годы:	
до 5	2(3)
5–10	29(44)
более 10	35(53)
Форма болезни:	
аксиальная	44(67)
периферическая	22(33)
Активность по индексу BASDAI:	
умеренная	5(8)
высокая	33(50)
очень высокая	28(42)
Рентгенологическая стадия АС:	
I	2(3)
II	18(27)
III	46(70)

Примечание. Здесь и в табл. 2: в скобках – процент больных.

Боль является наиболее универсальным проявлением РЗ и основной проблемой для большинства пациентов, наблюдающихся у ревматолога. В то же время восприятие боли для каждого пациента – индивидуальный и во многом уникальный процесс, который складывается из многих компонентов. В каждом конкретном случае механизмы формирования боли находятся в состоянии динамического развития и со временем могут претерпевать существенные изменения [3]. Эта динамика определяется как прогрессированием тканевых нарушений, обусловленных заболеванием, так и пластичностью ЦНС, принимающей активное участие в поддержании стойких болевых ощущений [4].

Хронический характер болевого синдрома при большинстве РЗ обусловлен развитием воспаления в синовиальной оболочке суставов в связи с гиперпродукцией большого количества провоспалительных агентов, модуляцией функции иммунокомпетентных клеток и их пролиферацией, деструктивным действием протеаз [2]. ХБ – самостоятельный клинический синдром, в наибольшей степени определяющий нарушение функции и снижение социального статуса пациента. Депрессия, тревожность, нарушения сна и иммунитета, постоянное напряжение сердечно-сосудистой системы – типичные спутники ХБ, поэтому попытки «претерпеть» боль, как и расхожая рекомендация «научиться жить с болью», представляются с медицинской точки зрения порочными и вредными [2].

Одним из распространенных РЗ является анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, характеризующееся поражением осевого скелета [5], приводящим к ограничению подвижности позвоночника, обычно с развитием грудного кифоза и/или вовлечением периферических суставов [5, 6].

Основными клиническими признаками АС являются боль, скованность и уменьшение подвижности в позвоночнике, поражение преимущественно крупных и средних суставов нижних конечностей, воспаление энтезисов различной локализации, что в совокупности нередко значительно ухудшает качество жизни (КЖ) больных РЗ [7, 8].

У больных с тяжелым течением АС отмечается низкое КЖ вследствие выраженной скованности (90%), боли (83%), повышенной утомляемости (62%), плохого сна (54%), тревоги за будущее (50%) [9, 10].

Для количественного определения нарушений жизнедеятельности при АС используют опросники, заполняемые больными самостоятельно и отражающие в определенной степени их КЖ. Общие опросники (EQ-5D, SF-36 и др.) измеряют широкий спектр функций восприятия здоровья и используются для сравнения КЖ пациентов, страдающих различными заболеваниями, а также для его оценки в популяции, тогда как специфические инструменты ориентированы в большей степени на проблемы, связанные с определенными заболеваниями [11].

При выборе опросников для оценки КЖ важно принимать во внимание, что при клинико-экономическом исследовании предпочтение отдается тем из них, которые позволяют получить оценку КЖ в виде единого итогового балла от 0 до 1.

Опросник EQ-5D общего характера широко применяется для оценки КЖ у больных с РЗ; дает в ходе обработки данных единый балл для оценки КЖ от 0 до 1 [12, 13].

В свою очередь с помощью опросника HAQ можно получить количественную оценку функционального статуса больных. Вопросы HAQ относятся к активности пациента в повседневной жизни. При этом важно установить, выполняет ли пациент действия в повседневной жизни самостоятельно или использует специальные приспособления и помощь других лиц. Для этого после основных шкал в опросник включены дополнительные вопросы, касающиеся использования приспособлений [14].

Цель настоящего исследования – оценить КЖ у больных АС с помощью опросников EQ-5D и HAQ.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 66 пациентов мужского пола с диагнозом АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.) [15], с развернутой или поздней стадией заболевания, высокой степенью активности – BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ⩾ 4,0.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Для оценки КЖ использовали опросники EQ-5D и HAQ. Опросник EQ-5D состоит из двух частей. Первая часть включает 5 компонентов, связанных со следующими аспектами жизни: подвижность, самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль/дискомфорт и беспокойство/депрессия. Каждый компонент разделен на три уровня в зависимости от степени выраженности проблемы. Результаты ответов пациентов представлены в виде профиля «состояния здоровья» EQ-5Q-profile и в виде количественного показателя «индекса здоровья» EQ-5Q-utility.

Вторая часть опросника представляет собой визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), так называемый термометр здоровья. Это 20-сантиметровая вертикальная градуированная линейка, на которой 0 означает самое плохое, а 100 – самое хорошее состояние здоровья. Обследуемый делает отметку на «термометре» в том месте, которое отражает состояние его здоровья на момент заполнения. Эта часть опросника представляет собой количественную оценку общего статуса здоровья.

Для оценки функционального состояния пациента на индивидуальном уровне использовали опросник HAQ. Двухстраничная версия опросника включает подсчет индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ Disability Index) и оценку боли по ВАШ. HAQ состоит из 20 вопросов, относящихся к активности пациента в повседневной жизни, сгруппированных в 8 шкал по 2–3 вопроса в каждой. Для каждого вопроса выбран 4-уровневый ответ со счетом от 0 до 3, где более высокий счет указывает на большие функциональные ограничения: 0 – без труда, 1 – с небольшим затруднением, 2 – с большим трудом, 3 – не могу выполнить совсем. Для подсчета индекса по каждой шкале выбирается максимальный ответ. Индекс HAQ от 0 до 0,5 баллов – функциональные нарушения отсутствуют, от 0,5 до 1 балла – минимальные нарушения, от 1 до 2 баллов – умеренные, от 2 до 3 баллов – выраженные.

Все пациенты самостоятельно заполняли опросники при включении в исследование.

Исследование соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования. При заполнении опросника EQ-5D проблемы со здоровьем отмечали в той или иной степени все больные АС. В целом у большинства пациентов по всем компонентам КЖ имелись проблемы средней степени выраженности (табл. 2).

Установлено, что 63 (95%) пациента имели некоторые проблемы с передвижением в пространстве, в то время как только у 3 (5%) ограничений с передвижением не было. Самообслуживание частично сохранено у 35 (53%) больных. Среди опрошенных отсутствовали пациенты, не испытывавшие боль или дискомфорт, небольшая боль и дискомфорт отмечались у 21 (32%) пациента, в то время как сильная боль и дискомфорт имелись у 45 (68%). Более половины опрошенных (46, или 70%) испытывали тревогу и депрессию. Показатель ВАШ опросника EQ-5D составил 54,8±8,1 мм.

Индекс HAQ (1,875±0,04) соответствовал умеренным функциональным нарушениям. Уровень боли по ВАШ опросника HAQ составил 78,6±3,1 мм.

Таким образом, анализ результатов опросников EQ-5D и HAQ показал, что исходно проблемы со здоровьем в той или иной степени имеются у всех больных АС.

Развитие боли является сложным многокомпонентным патологическим процессом, что определяет значительные трудности при индивидуальном подборе схемы обезболивающей терапии.

Согласно рекомендациям ВОЗ, первой ступенью лечения хронической боли при РЗ являются неопиоидные анальгетики – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), оказывающие хорошее анальгетическое действие при слабой и умеренной боли [16–18]. Наиболее важный механизм, определяющий эффективность НПВП, связан с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландин (ПГ), простациклин и тромбоксан [19–21]. 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. Ингибиция ЦОГ2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, а ингибиция ЦОГ1 вызывает развитие побочных реакций. Поэтому токсичность неселективных НПВП (нНПВП) связывают с их низкой селективностью, способностью в равной степени подавлять активность обеих изоформ ЦОГ [19, 22]. Выбор НПВП всегда непрост: идеального препарата не существует. Нужное лекарство подбирается индивидуально для конкретного пациента и конкретной клинической задачи. Тем не менее существуют определенные критерии оценки того или иного препарата – наличие быстрого анальгетического и противовоспалительного действия, благоприятная переносимость и низкий риск серьезных осложнений [22].

Таблица **2**. *Оценка состояния здоровья больных АС по данным общего опросника EQ-5D*

Состояние здоровья	Число больных
Передвижение в пространстве:	
нет проблем	3(5)
есть некоторые проблемы	63(95)
прикован к кровати	0
Самообслуживание:	
сохранено	20(30)
частично сохранено	35(53)
не может сам мыться и одеваться	11(17)
Повседневная активность:	
нет проблем	16(24)
есть некоторые проблемы	42(64)
не может выполнять повседневные дела	8(12)
Боль и дискомфорт:	
нет боли и дискомфорта	0
есть небольшая боль и дискомфорт	21(32)
есть сильная боль и дискомфорт	45(68)
Тревога и депрессия:	
нет тревоги и депрессии	20(30)
есть небольшая тревога и депрессия	32(48)
есть выраженная тревога и депрессия	14(22)

Нимесулид (найз) был первым селективным НПВП на российском фармацевическом рынке. Препарат доказал свою эффективность при различных РЗ, в том числе при АС [19]. В НИИР РАМН неоднократно изучались эффективность и безопасность нимесулидов при РЗ. 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 ингибицией 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 фармако-

логических 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), оказывает антигистаминное действие. Одним из важнейших «не-ЦОГ2-ассоциированных эффектов» нимесулида является блокада фермента фосфодиэстеразы IV, подавляющая активность макрофагов и нейтрофилов, имеющих ключевое значение в развитии острого воспаления [23–25].

Таким образом, нимесулид – препарат с весьма благоприятным сочетанием мощного анальгетического, противовоспалительного действия и хорошей переносимости. Клинические исследования и большой опыт применения этого препарата в реальной клинической практике показывают, что риск развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида суммарно ниже, чем при применении традиционных нНПВП. Однако следует отметить, что монотерапия НПВП обеспечивает значимое улучшение далеко не у всех больных. И этот факт заставляет искать дополнительные средства, которые в комбинации с НПВП позволили бы добиться более высокого уровня аналгезии [19].

Важным компонентом при комплексном обезболивающем лечении РЗ являются миорелаксанты. Сами по себе эти препараты, как показано в ряде клинических исследований, при РЗ малоэффективны. Однако их совместное применение с НПВП может существенно повышать лечебный потенциал последних [26]. 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*) [1, 19, 26]. В то же время тизанадин обладает гастропротективным эффектом, который связывают с его адренергической активностью и спазмолитическим действием. 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 ведения пациентов с хроническим болевым синдромом, в частности с АС, которые длительно принимают НПВП, что часто приводит к развитию эрозивного гастрита и язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Проведенные исследования показывают, что применение тизанидина потенцирует эффект НПВП [1, 19]. Британские ученые H. Berry и D. Hutchinson провели 2 многоцентровых исследования, в которых изучали этот вопрос [27, 28]. 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 был 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 число осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта было значительно выше 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) [1, 27, 28].

Тизанидин обладает седативным эффектом. Поэтому пациентам, у которых отмечается сонливость при приеме тизанидина, следует избегать всех видов деятельности, требующих концентрации внимания и быстроты реакции. В то же время у многих пациентов, особенно с хроническими болевыми синдромами, нарушен сон. Указанный побочный эффект тизанидина можно использовать в терапевтических целях, назначив препарат на ночь для улучшения сна пациента. Поскольку эффект тизанидина является кратковременным, чтобы сохранить социальную активность пациента, некоторые врачи назначают препарат только на ночь, либо распределяют основную суточную дозу на вторую половину дня и на ночь [29].

Таким образом, современный подход к терапии боли у больных АС предполагает выбор лекарственных препаратов на основе знаний механизмов боли, что позволяет более дифференцированно и целенаправленно влиять на болевой синдром и снизить риск развития нежелательных явлений. Совместное использование эффективного и безопасного нимесулида и тизанидина, уменьшающего мышечный спазм, способствует достижению оптимального обезболивания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каратеев АЕ. Комплексое обезболивание при ревматических заболеваниях. Фарматека. 2012;(19):10–7.
[Karateev AE. Kompleksoe obezbolivanie pri revmaticheskikh zabolevaniyakh. Farmateka. 2012;(19):10–7.]
2. Олюнин ЮА. Хроническая ревматическая боль. Особенности развития и принципы лечения. Русский медицинский журнал. 2013;6:304–9.
[Olyunin YuA. Khronicheskaya revmaticheskaya bol'. Osobennosti razvitiya i printsipy lecheniya. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2013;6:304–9.
3. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. Prog Neurobiol. 1999;57(1):1–164.
4. Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. Neurology. 2002;59 (5Suppl 2):2–7.
5. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiology and pathology of the spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am. 1998;(24):697–735.
6. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X et al. The Assesment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) Handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68(Suppl. II):ii1–ii44.
7. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ, Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;(2):44–49.
[Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, Smirnov AV, Erdes ShF. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2012;(2):44–49.]
8. Амирджанова ВН, Погожева ЕЮ. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих цертолизумаба пэгол.

Научно-практическая ревматология. 2012;(5):80–84.
[Amirdjanova VN, Pogozheva EYu. Qquality of life in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2012;(5):80–84.]
9. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 2007;369(9570):1379–90.
10. Van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. Rheum Dis Clin North Am. 1998;24(4):663–76.
11. Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ. Методология оценки качества жизни в практике ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2003;(2):72–6.
[Amirdzhanova VN, Koylubayeva GM. Quality of life assessment methodology in practice of rheumatologist. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2003;(2):72–6.]
12. Воробьев ПА. Клинико-экономический анализ. М.;2004;10–5.
[Vorob'ev PA. Kliniko-ekonomicheskiy analiz. Moscow; 2004;10–5.]
13. Staquet MJ. Quality of life assessment in clinical trials. Oxford University Press; 1998;360.
14. Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ, Горячев ДВ и др. Валидация русскоязычной версии HAQ. Научно-практическая ревматология. 2004;(2):13.
[Amirdjanova VN, Koilubaeva GM, Goryachev DV et al. Validation of Russian version of Health Assessment Questionnaire (HAQ). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2004;(2):13.]
15. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. Arthr Rheum. 1984;(27):361–8.
16. Егорова ОН, Белов БС, Балабанова РМ и др. Мелоксикам: перспективы применения при узловатой эритеме. Современная ревматология, 2010;(1):41–4.
[Egorova ON, Belov BS, Balabanova RM et al. Meloxicam: use prospects in erythema nodosum. Sovremennaya revmatologiya, 2010;(1):41–4.]
17. Насонова ВА, Насонов ЕЛ. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литтерра; 2003.
[Nasonova VA, Nasonov EL. Ratsional'naya farmakoterapiya revmaticheskikh zabolevaniy. M.: Litterra, 2003.]
18. Ушкалова ЕА. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства – новый взгляд на эффективность и безопасность. Фарматека. 2004;(7):26–33.
[Ushkalova EA. Nesteroidnye protivovospalitel'nye lekarstvennye sredstva – novyy vzglyad na effektivnost' i bezopasnost'. Farmateka. 2004;(7):26–33.]
19. Каратеев АЕ, Яхно НН, Лазебник ЛБ и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС; 2009;168 с.
[Karateev AE, Yakhno NN, Lazebnik LB i dr. Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii. M.: IMA-PRESS, 2009;168 s.]
20. Simon DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase izozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. Pharmacol Rev. 2004;(56):387–437.
21. Warner TD, Mitchel JA. Cyclooxygenase: new isoforms, new inhibitiors and new lessons from clinic. FASEB J. 2004;(18):790–804.
22. Fitzgerald G, Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. New Engl J Med. 2001;(345):433–42.
23. Layton D, Heeley E, Hughes K et al. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribe rofecoxib and meloxicam in general practice in Englend using Prescribe-Events Monitoring (PEM) data. Rheumatology (Oxford). 2003;42(11):1332–41.
24. Altman R, Luciardi 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):191–5.
25. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R et al. NSAID use and the risk of hospatalisation for first myocardial infaction in the general population: a national case-control study from Finland. Eur Heart J. 2006;(27):1657–63.
26. Бадокин ВВ. Место миорелаксантов при серонегативных спондилоартритах. Русский медицинский журнал. 2012;23.
[Badokin VV. Mesto miorelaksantov pri seronegativnykh spondiloartritakh. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2012;23.]
27. 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.
28. 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.
29. Данилов АБ. Применение тизанидина (Сирдалуда) в лечении боли и спазма. Русский медицинский журнал. 2012;31:3-7.
[Danilov AB. Primenenie tizanidina (Sirdaluda) v lechenii boli i spazma. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2012;31:3–7.]

V Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета

Российская ассоциация по остеопорозу извещает о проведении V Российского конгресса по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета, который состоится 18–20 ноября 2013 г. в Москве.

Организаторы конгресса:

Российская ассоциация по остеопорозу, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. акад. В.А. Насоновой» РАМН, Ассоциация ревматологов России.

Президент конгресса:

президент РАМН, академик РАН и РАМН **И.И. Дедов.**

Вице-президенты конгресса:

академик РАМН **Е.Л. Насонов**,
академик РАМН **В.И. Мазуров**.

Основные темы конгресса:

- эпидемиология и социально-экономические аспекты остеопороза и переломов;
- патогенез и генетика остеопороза;
- вторичный остеопороз при хронических заболеваниях внутренних органов и трансплантации;
- остеопороз, ассоциированный с приемом медикаментов;
- гендерные и возрастные аспекты остеопороза (постменопаузальный остеопороз, остеопороз у мужчин, остеопения у детей);
- первичная и вторичная профилактика остеопороза и переломов;
- диагностика остеопороза и оценка риска переломов;
- современные подходы к лечению остеопороза;
- вопросы остеопороза в травматологии и ортопедии;
- диагностика и лечение гиперпаратиреоза, остеомаляции, костной болезни Педжета и других метаболических заболеваний скелета;
- механизмы развития и современные подходы к ведению больных остеоартрозом;
- микрокристаллические артропатии;
- саркопения – принципы диагностики, профилактики и лечения.

Место и время проведения:

18–20 ноября 2013 г. гостиничный комплекс «Космос». Москва, проспект Мира, 150.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Ревматические проявления эндокринных болезней: болезни скелета при гипопаратиреозе

В.Г. Барскова, С.А. Владимиров, А.Г. Бочкова, Ф.М. Кудаева, А.В. Смирнов, Л.А. Божьева, Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. акад. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Болезни паращитовидной железы вызывают серьезные мышечно-скелетные проблемы. Основная функция паратиреоидного гормона (ПГ) – регулирование уровня кальция в организме, тесно связана с витамином D. ПГ оказывает двойное действие на скелет человека: анаболическое и катаболическое, что объясняет его разнонаправленное влияние на кость и основные клинические проявления заболеваний, связанных с его гипер- или гипопродукцией. В статье рассматриваются основные причины гипопаратиреоза (ГПТ), под которым понимается состояние неадекватной активности и/или секреции ПГ, при этом уровень ионизированного кальция падает ниже референсных значений. Приводятся два случая ГПТ, при которых наблюдалась клиническая картина, напоминающая анкилозирующий спондилит.

Ключевые слова: *гипопаратиреоз, анкилозирующий спондилит.*
Контакты*: Виктория Георгиевна Барскова* ***barskova@irramn.ru***

Для ссылки: *Барскова ВГ, Владимиров СА, Бочкова АГ. и др.Ревматические проявления эндокринных болезней: болезни скелета при гипопаратиреозе. Современная ревматология. 2013;(3):58–63.*
[Barskova VG, Vladimirov SA, Bochkova AG et al. Rheumatic manifestations of endocrine diseases: skeletal diseases in hypoparathyroidism. Modern Rheumatology. 2013;(3):58–63.]

Rheumatic manifestations of endocrine diseases: skeletal diseases in hypoparathyroidism

V.G. Barskova, S.A. Vladimirov, A.G. Bochkova, F.M. Kudaeva, A.V. Smirnov, L.A. Bozhyeva, E.L. Nasonov
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Parathyroid diseases cause serious musculoskeletal problems. The major function of parathyroid hormone (PTH) is to regulate calcium levels in the body, which is closely related to vitamin D. PTH exerts a double (anabolic and catabolic) effect on the human skeleton, which accounts for its heterogeneous action on the bone and for the major clinical manifestations of diseases associated with its hyper- and hypoproduction. The paper considers the main causes of hypoparathyroidism (HPT) that is considered to mean inadequate PHT activity and/or secretion; moreover, the level of ionized calcium falls below the reference range. It describes two HPT cases that show the clinical picture resembling ankylosing spondylitis.

Key words: *hypoparathyroidism, ankylosing spondylitis.*
Contact*: Viktoria Georgiyevna Barskova* ***barskova@irramn.ru***

Болезни паращитовидной железы ассоциируются с серьезными мышечно-скелетными нарушениями. Диапазон их широк и варьирует от хорошо известных до крайне редких состояний (табл. 1) [1].

Основная функция паратиреоидного гормона (ПГ) – регулирование уровня кальция в организме, тесно связана с витамином D. ПГ оказывает двойное действие на скелет человека: анаболическое и катаболическое, что объясняет его разнонаправленное влияние на кость и основные клинические проявления.

Первичный гипопаратиреоз (ГПТ) представляет собой состояние неадекватной активности и/или секреции ПГ, при этом уровень ионизированного кальция падает ниже референсных значений. Вторичный ГПТ развивается при снижении выработки ПГ в ответ на гиперкальциемию, чаще при онкологических заболеваниях.

Основные виды ГПТ:

ГПТ – дефицит ПГ

1. Небольшое количество ПГ или ПГ не вырабатывается:
   – удаление паращитовидных желез/«синдром голодной кости»;
   – облучение этой области;
   – повреждение (инфильтрация) при гемохроматозе, большой талассемии, болезни Вильсона – Коновалова, метастазах;

Таблица **1**. *Основные костно-мышечные проявления поражения паращитовидных желез*

Поражение паращитовидной железы	Частые клинические ассоциации и проявления
ГПТ	Болезнь, напоминающая АС и/или диффузный гиперостоз скелета, СКВ и РА, чаще ассоциация, а не мимикрия
Псевдогипопаратиреоз	Нейромиотония, миопатия, рабдомиолиз
и псевдопсевдогипопаратиреоз	Врожденная остеодистрофия Олбрайта
Гиперпаратиреоз	Остеопороз, остеомаляция, фиброзно-кистозный остеит, субпериостальные и суставные эрозии, деформации и переломы, хондрокальциноз*, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, подагра, миопатия, проксимальная нейропатия, разрывы сухожилий, спина Раггер–Джерси (форма игрока в регби, в русскоязычной литературе – симптом тельняшки)

Примечание. СКВ – системная красная волчанка, РА – ревматоидный артрит. Звездочка – склерозирование замыкательных пластинок позвонков на фоне остеопении тела позвонка. Данный признак описан как классическое проявление почечной остеодистрофии в результате вторичного гиперпаратиреоза.

– некоторые генетические мутации.

2. Неадекватная активность ПГ:
   – аутоиммунные – полигландулярный синдром 1, 2, 3-го типа у детей.
3. Нечувствительность тканей-мишеней к ПГ:
   – псевдо- и псевдопсевдогипопаратиреоз (высокий уровень ПГ), остеодистрофия Олбрайта.
4. Снижение уровня ПГ в ответ на гиперкальцемию (онкологические заболевания).
5. Различные комбинации недостаточной выработки, неадекватной активности – врожденные.

На рис. 1 показаны эффекты ПГ. ПГ и 1,25-дигидроксивитамин D (1,25 [OH]2D) контролируют уровень кальция. Когда уровень кальция падает, выработка ПГ усиливается, и наоборот, секреция ПГ подавляется в условиях гиперкальциемии. ПГ стимулирует резорбцию кости, в результате чего кальций и фосфаты высвобождаются в кровеносное русло. В почках ПГ стимулирует реабсорбцию кальция и способствует экскреции фосфатов. ПГ усиливает конверсию 25[OH]D в активный метаболит витамина D (1,25 [OH]2D), который повышает трансэпителиальный транспорт кальция и фосфатов в кишечнике. **Когда ПГ вырабатывается в малых количествах, поддержания гомеостаза кальция и фосфатов не происходит. Результатом этого являются гиперфосфатемия, гипокальциемия, гиперкальцийурия**.

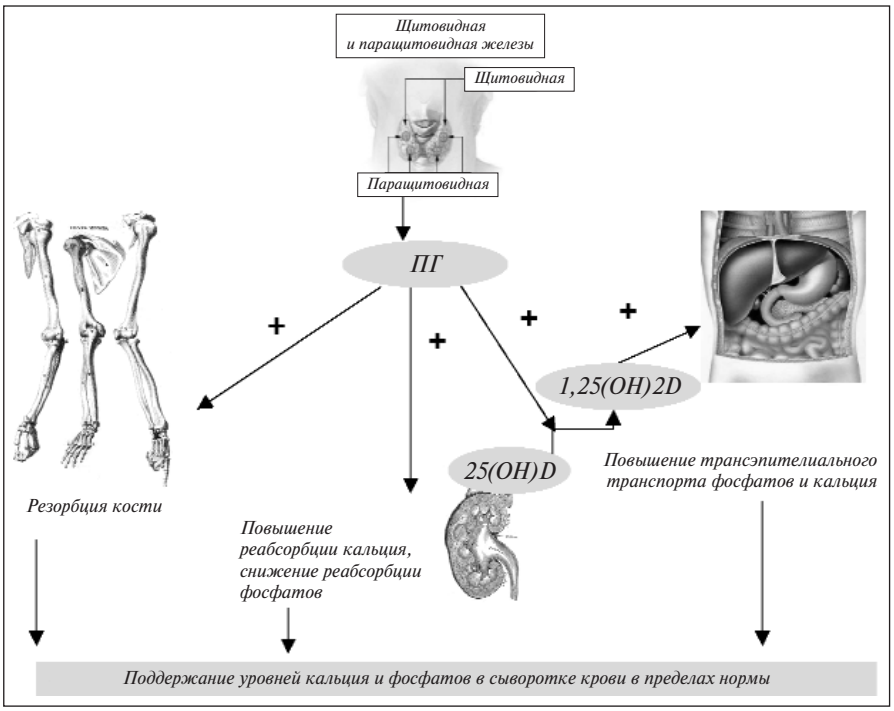

Рис. 1. *Контроль минерального метаболизма ПГ*

Основные симптомы ГПТ связаны с гипокальциемией и гиперфосфатемией. Гипокальциемия может обусловливать ряд серьезных осложнений, в том числе развитие катаракты и неврологических проявлений. Могут наблюдаться парестезии (пальцы, носогубная область), раздражительность, слабость, беспокойство, перепады настроения, судороги, дисфония, охриплость голоса на фоне ларингоспазма, одышка из-за бронхоспазма, билиарная колика. При всей серьезности клинических проявлений гипокальциемии гиперфосфатемия прогностически более неблагоприятна, так как способствует быстрой кальцификации не только органов, костей и суставов, но и сосудов, приводя к кальцификации интима – медиа, называемой также склерозом Менкеберга, при котором высок риск нарушений сердечного ритма и кардиоваскулярной смерти, особенно при его сочетании с тяжелой гипокальциемией, когда отмечается удлинение интервала *Q–T* на ЭКГ [2–13].

Приводим 2 случая ГПТ, которые напоминали клинические симптомы анкилозирующего спондилита (АС). В табл. 2 представлены клинические и рентгенологические проявления ГПТ у данных больных (С. и М.).

***Больной С.**, 40 лет, контактный, интеллектуально развит, имеет высшее образование. Жалобы при обращении в НИИР РАМН на боли и судороги в мышцах бедер, боли в поясничном отделе позвоночника, нарушение походки (по типу утиной). Ходьба крайне болезненная.*

***Анамнез**. С 12 лет отмечалось снижение слуха. До 1996 г. профессионально занимался спортом (легкая атлетика). В 1997 г. установлен диагноз тимпаносклероза, поставлен слуховой аппарат. С 1998 г. появились боли и судороги в мышцах бедер. С этого же времени заметил снижение зрения. Оперирован в январе 2001 г. (в возрасте 31 года) по поводу катаракты левого глаза, в августе 2011 г. по поводу катаракты правого глаза. Со слов хирурга, хрусталик инкрустирован кальцием. Обратился к эндокринологу, так как в сентябре 2011 г. случайно выявлены пониженный уровень ПГ – 9,2 пг/мл, гипокальциемия (ионизированный кальций – 0,6 ммоль/л), гиперфосфатемия (фосфаты – 2,13 ммоль/л), в суточном анализе мочи гипокальциурия – кальций 0,45 ммоль/сут. Эндокринологи подозревали псевдогипопаратиреоз[1] и/или синдром Бараката[2] и направили больного на генетическое исследование, которое не подтвердило наличие указанных состояний.*

Обоснованность предположения эндокринологов о наличии псевдогипопаратиреоза вызывает сомнение. У пациента отсутствовали такие признаки, как слабоумие, характерная кисть, низкорослость, поражение почек, а также сенсорная тугоухость. Отоларинголог поставил диагноз тимпаносклероза (скорее всего вследствие кальцификации, а не поражения слухового нерва).

[1]Псевдогипопаратиреоз – остеодистрофия Олбрайта, врожденная патология, характеризующаяся выраженными дефектами развития и скелета. При этом отмечаются характерная кисть с укороченными 4–5 пальцами, ментальная ретардация, низкорослость. Так как данное состояние связано с резистентностью к ПГ, а не с его сниженной секрецией, оно получило название «псевдогипопаратиреоз». Уровень ПГ в отличие от рассматриваемого нами случая не снижен.
[2]Синдром Бараката – первичный ГПТ, нервная глухота, стероидрезистентный нефроз.

Таблица **2**. *Клинические и рентгенологические признаки ГПТ у больных*

Патология	Больной С.	Больная М.
Клинические признаки гиперкальциемии		
Катаракта	+	+
Тимпаносклероз	+	–
Склероз Менкеберга	+	–
Неврологические проявления:		
мышечные судороги	+	+
сокращения мышц лица	+	+
синдром Хвостека	+	+
синдром Труссо	–	–
парестезии	–	–
дисфония	–	–
слабость	–	–
раздражительность	–	–
билиарная колика	–	–
Рентгенологические признаки		
Утолщение костей черепа	Не исследовали	Не исследовали
Уплотнение костей по данным денситометрии	Не исследовали	Не исследовали
Кальцификация хряща, ребер	Не исследовали	+
Внутричерепная кальцификация	Внутреннего уха	Базального ганглия, структур мозжечка
Кальцификация связок позвоночника, мест прикрепления мышц (энтезопатии)	+	+
Подкожная кальцификация	+	–

В связи с отсутствием эндокринологического диагноза больной был направлен в НИИР РАМН для диагностики патологии опорно-двигательного аппарата.

***Осмотр**. Рост – 170 см, масса тела – 100 кг. Гиперстеническое телосложение. Кожа и слизистые оболочки чистые[3]. Тонус и сила мышц хорошие, уплотнение мышц бедер. Боль при движении в мышцах бедер, ощущение ограничения при ходьбе. Ограничение движений во всех направлениях в тазобедренных суставах, боль при пальпации в поясничном отделе позвоночника.*

Симптом Хвостека[4] положительный. Симптом Труссо[5] отрицательный.

При биохимическом исследовании крови выявлены следующие изменения: стойкое снижение уровня ПГ – 9,5 пг/мл, гипокальциемия (уровень ионизированного кальция – 0,52 ммоль/л), гипокальциурия (0,85 ммоль/сут), гиперфосфатемия (1,98 ммоль/л), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 80 мл/мин.

Обращало на себя внимание практически отсутствие лабораторных признаков воспалительной активности: СРБ, определяемый высокочувствительным методом (вчСРБ), – 8,8 мг/л.

Рентгенологические признаки ГПТ, описываемые в литературе и наблюдаемые у нашего больного, представлены в табл. 3 и на рис. 2, 3.

Существенную помощь в диагностике кальцификации хряща и связок оказало УЗИ суставов. Так, при исследовании коленных суставов выявлялись множественные гиперэхогенные депозиты (кальцинаты) внутрисуставной и периартикулярной локализации, феномен хондрокальциноза. При УЗИ тазобедренных суставов были обнаружены признаки кальцификатов в суставной губе и полости сустава с двух сторон. При УЗИ кистей в фиброзно-хрящевом комплексе наблюдались единичные кальцинаты пунктирной формы (УЗ-феномен хондрокальциноза).

Наиболее актуальным дифференциальным диагнозом в описываемом случае был АС. При наличии энтезитов и грубых кальцификаций энтезисов у нашего пациента боль в спине и тазу не носила воспалительного характера, как и не был выявлен сакроилиит ни рентгенологически, ни при магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Таким образом, у больного имелись признаки, достаточные для постановки диагноза ГПТ и отражающие суть гомонально-метаболических нарушений. Во-первых, у него неоднократно определялся прямой признак первичного ГПТ – низкий уровень ПГ. Во-вторых, выявлялись все клинические симптомы, появляющиеся в ответ на недостаток ПГ. Так, при отсутствии выработки ПГ не может происходить ко-

[3]При аутоиммунном полигландулярном синдроме, при котором могут отмечаться ГПТ, а также болезнь Аддисона, развивается тяжелое грибковое поражение слизистых оболочек и кожи (молиниаз).

[4]Симптом Хвостека – сокращение мышц лица, особенно вокруг рта, в ответ на удар молоточком в области прохождения лицевого нерва перед ухом: признак повышения нервно-мышечной возбудимости, например при гипокальциемии, алкалозе, гипомагниемии.

[5]Симптом Труссо – карпальный спазм, индуцированный сжатием руки манжеткой тонометра, давлением 20 мм рт. ст., при длительности облитерации пульса в области радиальной кости 3–5 мин.

Таблица **3**. *Рентгенологические признаки ГПТ, описанные в литературе, и у больного С.*

Описание в литературе	У больного С.
Утолщение костей черепа (особенно губчатого вещества)	Признак не исследовался
Уплотнение костей	Денситометрия: МПК в шейке левой бедренной кости +0,5, костей предплечья +1,0 (норма), в поясничном отделе позвоночника +2,9 (выше нормы)
Лентоподобные уплотнения метафизов костей, склероз гребня подвздошной кости и краев тел позвонков	Несмотря на уплотнение костной ткани, имеются зоны Лоозера (на рис. 3 отмечены решетками) Кальцификация хряща (по данным УЗИ суставов), кальцификация ребер (см. рис. 3)
Внутричерепная кальцификация (базальные ганглии серповидной складки мозжечка, хориоидного сплетения)	Кальцификация внутреннего уха, которая привела к глухоте
Кальцификация связок позвоночника и мест мышечных прикреплений, клинически – энтезопатия	Выраженные признаки кальцификации связок, полученные на компьютерной томограмме и рентгенограмме (см. рис. 3 и 4)
Болезненные или бессимптомные подкожные кальцификации	Биопсия не выполнялась. Однако отмечено уплотнение мышц бедер

Примечание. МПК – минеральная плотность костной ткани. Зоны Лоозера – участки перестройки костной ткани в результате ее замещения остеоидом.

стная резорбция. В действительности у нашего пациента отмечалось значительное уплотнение костной ткани по данным денситометрии.

На фоне ГПТ фосфаты не экскретируются в достаточном количестве, вследствие чего развивается гиперфосфатемия, обусловливающая кальцификацию. У данного больного обнаружены множественные кальцификации: сосудов, скелета, энтезисов, хряща, уха и хрусталика. Наоборот, реабсорбция кальция при ГПТ отсутствовала, что проявлялось гипокальциемией и нейромышечными симптомами.

Диагноз был сформулирован следующим образом: первичный ГПТ неясной этиологии (дефицит ПГ, гипокальциемия, гиперфосфатемия). Кальцификация среднего уха, хрусталика, энтезисов, хряща, уплотнение костной ткани, в том числе ребер. Нейромышечная симптоматика вследствие гипокальциемии.

***Лечение**. В связи с выраженным болевым синдромом в область энтезопатий вводили дипроспан дважды с перерывом в 3 мес. Получен положительный эффект, который заключался в уменьшении боли в тазу и пояснице и в значительном облегчении ходьбы. Остаются ограничения при движении в тазобедренных суставах.*

Для коррекции гипокальциемии назначали препараты кальция с витамином D в средних суточных дозах. После начала приема полностью исчезла нейромышечная возбудимость (синдром Хвостека, судороги). В связи с гиперфосфатемией и множественными кальцификациями внутренних органов и сосудов назначен севеламер 800 мг 3 раза в день. При этом отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня фосфатов с 2,3 до 1,58 мкмоль/л.

***Больная М.**, 53 года, проживает в Татарстане, поступила в институт в 2011 г. для уточнения диагноза АС. Жалобы при поступлении на скованность, боль и ограничение движений во всех отделах позвоночника в течение дня, артралгии суставов нижних конечностей, миалгии в области бедер, плеч, ограничение движений в тазобедренных суставах.*

Считает себя больной с 44 лет, когда появилась хроническая боль в правом тазобедренном суставе, поясничном отделе позвоночника, коленных суставах, тогда же возникли сначала подергивания мышц лица, а затем приступы генерализованных тонико-клонических судорог всего тела. Были поставлены диагнозы эпилепсии, остеохондроза, коксартроза. Через 2 года, в возрасте 46 лет, в связи с нарастанием боли и ограничения движений в правом тазобедренном сус-

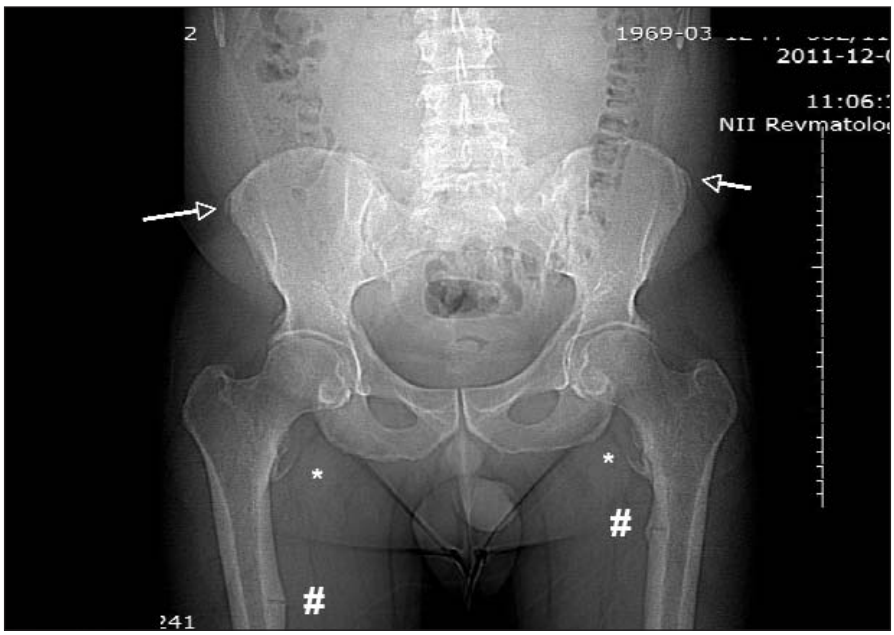

Рис. 2. *Рентгенограмма таза в прямой проекции. Сакроилиит отсутствует. Кальцифицирующие энтезиты (отмечены стрелками и звездочками). С обеих сторон имеются зоны Лоозера бедренных костей (отмечены решетками)*

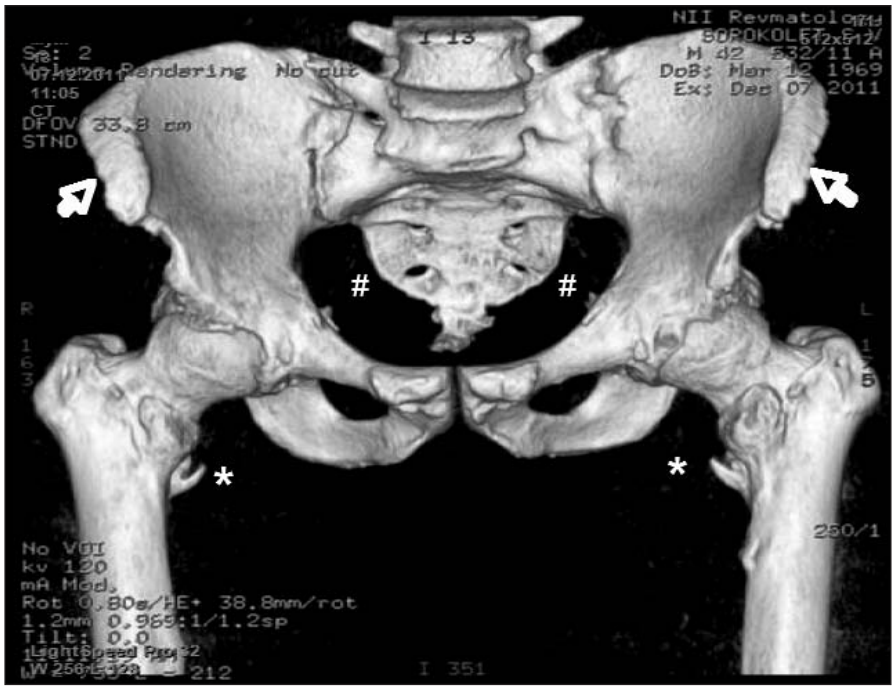

Рис. 3. *Компьютерная томограмма таза в прямой проекции. Грубые кальцифицирующие энтезиты (отмечены стрелками и звездочками). Кальцификация сосудов таза с обеих сторон (склероз Менкеберга; отмечен решетками)*

таве больной было выполнено эндопротезирование сустава. После операции сохранялось ограничение движений в обоих тазобедренных суставах, появились и начали нарастать боль и ограничение подвижности в грудном и поясничном отделах позвоночника. Через 5 лет после начала болезни выявлены рентгенологические признаки сакроилиита, диагностирован АС, отрицательный результат исследования на HLA-B27, коксит, периферический артрит. Назначены преднизолон 5–10 мг/сут, сульфасалазин 2 г/сут в течение 1 года без эффекта. По поводу эпилепсии принимала финлепсин по 1 таблетке 2 раза в сутки, лирику 300 мг/сут, но приступы повторялись в течение 3 лет (до 2005 г). С 2005 г. появились приступы дизартрии, чувство «стягивания» жевательных мышц, ограничение открывания рта, с 2007 г. – хореический гиперкинез. Скованность и боль в суставах и позвоночнике сохранялись, нарастало ограничение движений (в том числе в шейном отделе позвоночника). В марте и сентябре 2009 г. проведено лечение ритуксимабом (РТМ) 800 мг без существенного эффекта. Выявлялось повышение СОЭ до 27–46 мм/ч, сохранялась боль во всем теле. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) регулярно не принимала, так как они не давали существенного эффекта. Летом 2010 г. в связи с сохраняющейся высокой активностью процесса было назначено лечение ремикейдом 5 мг/кг. Для принятия решения о целесообразности терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α направлена на госпитализацию в НИИР РАМН.

Состояние при поступлении удовлетворительное. Рост – 165 см, масса тела – 85 кг. Кожа и слизистые оболочки чистые, бледные, сухие. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Сглажены все физиологические изгибы позвоночника. Выраженное ограничение движений во всех отделах позвоночника и тазобедренных суставах. Боль при пальпации мышц спины, голеней, предплечий, кистей и стоп. Ограничение движений в височно-нижнечелюстном суставе. Расстояние затылок – стена – 26 см, расстояние между лодыжками – 44 см, ротация в шейном отделе – 0°. Со стороны внутренних органов без существенных изменений. Частота сердечных сокращений – 64 в минуту, АД – 120/70 мм рт. ст. Положительный симптом Хвостека.

По данным компьютерной томографии (КТ) поясничного отдела позвоночника в 2006 г. выявлены остеофиты $L_{IV–V}$, срединная грыжа $L_{IV–V}$ (5–6 мм), неполная сакрализация L_V. КТ шейного отдела позвоночника в 2009 г.: обызвествление капсулы межпозвонковых суставов, срединного и боковых атлантоаксиальных сочленений. По данным МРТ шейно-грудного отдела позвоночника в 2010 г.: грыжа диска $C_{IV–V}$ (4 мм) с компрессией вентральных отделов спинного мозга и дегенеративными изменениями в структуре спинного мозга. По данным сцинтиграфии в 2004, 2006, 2010 гг.: накопление радиофармпрепарата в поперечном отростке L_V, нижней трети грудного отдела, коленных суставах, левом крестцово-подвздошном сочленении, правом голеностопном суставе, что, вероятно, связано с формированием оссификатов.

В НИИР РАМН при рентгенологическом исследовании таза, позвоночника и суставов выявлено обызвествление пояснично-подвздошных связок, данных о наличии сакроилиита нет, признаки энтезопатий в области седалищных бугров, больших вертелов, гребней подвздошных костей, симфиза. Правосторонняя сакрализация L_V с формированием неоартроза справа. Состояние после эндопротезирования правого тазобедренного сустава (положение эндопротеза удовлетворительное). Щель левого тазобедренного сустава не сужена, грубая оссификация суставной губы вертлужной впадины, сужение щелей дугоотростчатых сочленений, более выраженное на уровне $C_{III–V}$, уплотнение передней продольной связки на этом уровне, субхондральный склероз и сужение щелей коленных суставов с оссификацией в местах прикрепления связок к бугристостям большеберцовых костей, оссификат метадиафиза правой большеберцовой кости по задней поверхности, оссификация межкостной перепонки голени, кальцификаты в области мягких тканей плечевых суставов, большой бугристости плечевой кости, крупный кальцификат в проекции левой плечевой кости.

Заключение невролога: ишемическая болезнь головного мозга, последствия судорожного синдрома (2002–2007 гг.) в виде снижения когнитивных функций, невритический синдром на фоне основного заболевания.

По данным УЗИ тазобедренных суставов выявлены справа кальцинаты капсулы и мышц до 18 мм; слева кальцинаты капсулы и мышц до 9 мм, атрофия мышц больше слева.

При МРТ головного мозга определялся синдром Фара (МРТ-признаки кальцификации базальных ганглиев и структур мозжечка).

Консультация окулиста: заднекапсулярная катаракта – OU. Ангиопатия сетчатки.

По данным лабораторного исследования выявлено снижение уровня витамина D3 25(OH) до 16,78 нг/мл (норма 20–32 нг/мл), ПГ – до 4,55 пг/мл (норма 15–65 пг/мл), повышение уровня кальция в крови до 8,3 ммоль/сут (норма 2,3–7,5 ммоль/сут), снижение СКФ до 38,1 мл/мин (норма 85–120 мл/мин).

Таким образом, состояние больной на всем протяжении заболевания не соответствовало клиническим и рентгенологическим критериям АС: отсутствовали сакроилиит, HLA-B27, положительный эффект НПВП, т. е. боль в позвоночнике носила невоспалительный характер. Значительная оссификация в позвоночнике привела к выраженному ограничению движений в позвоночнике и крупных суставах, что часто наблюдается у больных АС. Судорожный синдром был связан с повышением уровня кальция в крови, снижением уровня ПГ, витамина D.

Выводы

1. Ревматические проявления эндокринных болезней могут пересекаться с признаками ревматических болезней. В данном случае в клинике доминировали тяжелые энтезиты.

2. Необходимо использовать ключевые критерии и методы диагностики. У наших пациентов сакроилиит не выявлялся ни клинически, ни с помощью МРТ.

3. Следует обратить внимание на сопутствующие болезни, особенно при наличии уже подтвержденных гормональных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goltzman D, Cole DEC. Hypoparathyroidism. In: Favus MJ, editor. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996; 220–3.
2. Wen HY., Shumacher HR, Zhang LY. Parathyroid disease. In: Markenson JA, editor. Rheumatologic Manifestations of Endocrine Disease. Nov 2010;36(4):647–59.
3. Bhadada SK, Bhansali A, Upreti V et al. Spectrum of neurological manifestations of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. Neurol India. Jul-Aug 2011;59(4):586–9.
4. Assfaw Z, Assefa G. Basal ganglia calcification with hypoparathyroidism: a case report. Ethiop Med J. Jul 2011;49(3):273–7.
5. Goswami R, Goel S, Tomar N et al. Prevalence of clinical remission in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Jun 22;72(3):328–33.
6. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. J Bone Miner Res. Dec 2008;23(12):2018–24.
7. Ebrahimi H, Edhouse P, Lundgren CI et al. Does autoimmune thyroid disease affect parathyroid autotransplantation and survival? ANZ J Surg. May 2009;79(5):383–5.
8. Brown EM. Anti-parathyroid and anti-calcium sensing receptor antibodies in autoimmune hypoparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am. Jun 2009;38(2):437–45.
9. Cheung M. Drugs used in paediatric bone and calcium disorders. Endocr Dev. 2009;(16):218–32.
10. Brown EM, Harris HW, Vassilev PM. The biology of the extracellular Ca2+-sensing receptor. In: Bilezikian JP editor. Principles of Bone Biology. San Diego: Academic Press; 1996; 243–62.
11. Cole DEC, Hendy GN. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. Endotext com. 2005. Available from [Full Text].
12. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med. 2000 Dec 21;343(25):1863–75.
13. Thakker RV. Molecular basis of PTH underexpression. In: Bilezikian JP et al., editors. Principles of Bone Biology. San Diego: Academic Press; 1996; 837–51.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые авторы!

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Требования разработаны Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте через *online*-форму (***www.imapress.net***). Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 25 тыс. знаков, включая пробелы. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, – не более 9 тыс. знаков; краткие сообщения и письма в редакцию – 7 тыс. знаков. Решение о публикации статей большего объема принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента

Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы – 2 см. Выделения в тексте – ТОЛЬКО курсивом или полужирным шрифтом, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк.

Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию, в том числе рисунки и таблицы.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь заголовок и номер. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Рисунки должны быть помещены в текст и иметь подпись и номер. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. Объем графического материала минимальный (за исключение работ, где это оправдано характером исследования). Диаграммы, схемы, чертежи и другие рисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения >300 dpi.

Структура рукописи:

Русскоязычная аннотация

• Название статьи.

• Авторы статьи. Сначала указываются фамилии авторов статьи, затем – инициалы (Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.)

• Название учреждения. Приводится официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений), после

Продолжение см. на с. 96

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Лечебная гимнастика в комплексной терапии больных ювенильным хроническим артритом

Т.А. Шелепина

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. акад. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Анализируется роль лечебной физкультуры в терапии больных ювенильным хроническим артритом. В дискуссионном плане обсуждаются сроки ее проведения, показания и противопоказания к назначению, высказывается мнение о целесообразности назначения данного вида терапии врачом-ревматологом. Приводятся литературные и собственные данные о результативности такой терапии.

Ключевые слова: *ювенильные артрит, контрактура, реабилитационное лечение.*
Контакты*: Татьяна Андреевна Шелепина* ***shelepina209@mail.ru***

Для ссылки: *Шелепина ТА. Лечебная гимнастика в комплексной терапии больных ювенильным хроническим артритом. Современная ревматология. 2013;(3):64–6.*
[Shelepina TA. Therapeutic exercises in the combination therapy of patients with juvenile chronic arthritis. Modern Rheumatology. 2013;(3):64–6.]

Therapeutic exercises in the combination therapy of patients with juvenile chronic arthritis

T.A. Shelepina

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper analyzes the role of therapeutic exercises in the therapy of patients with juvenile chronic arthritis. The author discusses the time of, indications for, and contraindications to their use and states her belief that it is advisable for a rheumatologist to prescribe this therapy option. The data available in the literature and the author's data on the efficiency of this therapy are given.

Key words: *juvenile arthritis, contracture, rehabilitation treatment.*
Contact*: Tatyana Andreyevna Shelepina* ***shelepina209@mail.ru***

Основной целью лечения больных ювенильным хроническим артритом (ЮХА) является достижение ремиссии воспалительного процесса благодаря своевременной и адекватной медикаментозной терапии. Не менее важная задача – предотвращение инвалидизации пациентов, сохранение удовлетворительного качества жизни, позволяющего получить образование, овладеть специальностью, создать семью. Огромный прогресс в медикаментозной терапии, внедрение генно-инженерных биологических препаратов в широкую практику вселяют надежду на то, что эти задачи вполне выполнимы. При стойких выраженных деформациях суставов, являющихся причиной инвалидности, все более широкое распространение получает эндопротезирование суставов, выполняемое у пациентов с ювенильным артритом (ЮА) во взрослом возрасте. Такое вмешательство нередко коренным образом меняет качество жизни пациента, изолированного от общества из-за затруднений в передвижении. На этом фоне значительно падает интерес к консервативным методам реабилитации, основным из которых является лечебная гимнастика, или «терапия упражнениями», по определению, данному в зарубежной литературе.

Необходимость раннего реабилитационного лечения декларируется во всех крупных как отечественных, так и зарубежных монографиях. Развитие мышечного дисбаланса (меньшее поражение сгибательных групп по сравнению с разгибательными) в начальных стадиях заболевания требует ранней коррекции данных изменений [1, 2]. В руководстве М.Я. Студеникина и А.А. Яковлевой по детской артрологии [3], которое в прошлые годы было основным пособием педиатров-ревматологов, указывается на необходимость раннего реабилитационного лечения с включением лечебной гимнастки, элементов консервативной ортопедии и подчеркивается необходимость этапности в проведении данного лечения. В руководстве по детской ревматологии под редакцией А.А. Баранова и Л.К. Баженовой [4] рекомендуются лечебная физкультура (ЛФК) и массаж для больных ювениальным ревматоидным артритом при снижении общей и местной активности.

Лечебную гимнастику детям с различными заболеваниями назначают в стационарах, поликлиниках, санаториях и реабилитационных центрах. В настоящей работе мы хотели обсудить вопросы, касающиеся показаний к использованию ЛФК в детском ревматологическом стационаре. ЛФК, относящаяся к разряду физиотерапевтических методов лечения, как правило, назначается или не назначается физиотерапевтом в зависимости от важнейшего показателя воспалительного процесса – СОЭ. Такой принцип представляется неоптимальным, так как исключает возможность раннего начала воздействия, направленного на профилактику мышечного дисбаланса, приводящего к формированию болевых контрактур. В частности, это наблюдается при олигоартикулярном варианте ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) с односторонним поражением коленного сустава у детей раннего возраста [2, 5]. Контрактура коленного сустава является наиболее частой причиной инвалидизации при этом варианте ЮИА. Раннее начало ЛФК необходимо при полиартикулярном варианте с быстропрогрессирующим течением и нарушением функции крупных и мелких суставов кистей. В раннем начале ЛФК нуждаются и пациенты с системным вариантом ЮИА при наличии вероятности последующего полиартикулярного поражения. Таким образом, назначение ЛФК только по ост-

рофазовому показателю не совсем правильно, так как при этом не выполняется одна из важнейших задач реабилитации – предотвращение инвалидизирующих деформаций и их коррекция в стадии установившейся боли. По нашим данным [6], при раннем начале реабилитационного лечения параллельно с медикаментозным улучшения функционального статуса удалось добиться у 57% пациентов, а при отсроченном – лишь у 33% (разница статистически достоверна).

Если согласиться с целесообразностью раннего начала ЛФК, то как при этом не допустить активизацию заболевания? По нашему мнению, необходимо соблюдать основной принцип реабилитации: активизация лечения на фоне снижения локальных признаков воспаления и улучшения самочувствия больного, т. е. постепенное увеличение нагрузок. При активном артрите лечение начинается с пассивной гимнастики. Врач ежедневно проверяет амплитуду движений и выраженность боли в суставе. Пассивную гимнастику выполняет инструктор, при этом амплитуда движений не должна вызывать боль. Это важнейшее условие лечения. Возможно выполнение пассивных упражнений на аппарате с заданной амплитудой и скоростью, но для маленького ребенка руки инструктора предпочтительнее. По мере стихания признаков локального воспаления целесообразно подключать активные движения в облегченном режиме: при снятии веса конечности и с использованием малой механотерапии. Завершающий этап – занятия ЛФК в группе.

Что можно сказать о результативности лечебной гимнастики? Кокрановский обзор 2008 г. [7], посвященный роли ЛФК при ЮИА, показал отсутствие клинически важных и статистически достоверных сведений о том, что такая терапия может улучшить качество жизни, функциональные способности, функцию внешнего дыхания или уменьшить боль. При этом подчеркивается, что ни в одном исследовании не получены данные о ее отрицательном влиянии на течение артрита, и отмечен кратковременный эффект терапии, продолжительность которого неясна. Об отсутствии отрицательной динамики при активном артрите на фоне терапии движением свидетельствует обзор литературы, посвященной роли физических упражнений при ЮА. ЛФК – дополнительный, вспомогательный метод лечения больного, решающий конкретные задачи одновременно с адекватным эффективным медикаментозным лечением. По нашим данным, *стационарное комплексное лечение, включающее лечебную гимнастику, позволяет расширить амплитуду движений в пораженных суставах в среднем на 17° и уменьшить контрактуру в суставе на 7° без коррекции медикаментозной терапии* [8]. В качестве примера можно привести исправление или уменьшение инвалидизирующей деформации. Результативность лечения зависит от его начала. При формировании сгибательной контрактуры у пациента с олигоартикулярным вариантом ЮИА коррекция достигается за время пребывания в стационаре (2–3 нед). К основными методикам лечения относятся регулярная фиксация в правильном положении, пассивная разработка движений в суставе, включая самостоятельные занятия по укреплению четырехглавой мышцы. Стойкая сгибательная контрактура, сохраняющаяся, несмотря на адекватное медикаментозное лечение в течение нескольких лет при сохранении амплитуды движений, требует, кроме ЛФК, применения различных методик консервативного реабилитационного лечения, в том числе этапной коррекции в гипсовой повязке. В данном случае лечение, предусматривающее стационарные и амбулаторные этапы, продолжается не менее 6 мес. При длительном сохранении сгибательной контрактуры коленного сустава и минимальном (10–20°) объеме движений возможность консервативного исправления деформации минимальна.

Реабилитационная терапия, основой которой является ЛФК, должна быть целенаправленной. Задача корригирующего комплекса состоит в исправлении или уменьшении выраженности контрактуры сустава, ограничивающей жизнедеятельность пациента. Речь идет о сгибательной контрактуре коленного сустава, ульнарной девиации кисти, сгибательных контрактурах в межфаланговых суставах кистей и т. д. Задачей мобилизационного комплекса является сохранение имеющегося объема движений в суставах, благодаря которому можно добиться низкой или средней степени ограничения жизнедеятельности.

Важно дифференцировать методики лечения в соответствии с локализацией сустава, при этом основой лечения является ЛФК, однако при выполнении корригирующего комплекса подключают методики консервативной ортопедической терапии: лечение положением, в том числе с использованием манжеточного вытяжения, этапную коррекцию в гипсовой повязке. Последнюю методику при наличии показаний можно использовать при поражении коленных суставов, но она недопустима при контрактуре локтевого сустава, требующей только щадящих методик. По нашим наблюдениям, при артрите локтевого сустава даже кратковременная фиксация в гипсовой повязке (в случае подозрения на травматическое повреждение) и тем более попытка единовременного исправления тугоподвижности в суставе, т. е. редрессация, приводили к анкилозированию в 1-й год заболевания, и все дальнейшие попытки восстановить хотя бы минимальный объем движений не дали результата.

ЛФК необходима и функционально сохранным пациентам. В настоящее время принципиально пересмотрен режим лечения больных ЮХА: если 20 лет назад назначали постельный режим [9], то сейчас снижение физической активности рассматривается как отрицательный фактор, ухудшающий качество жизни и негативно влияющий на психоэмоциональное состояние [10]. Большинство пациентов много времени проводят в постели, и только 22% выполняют предписанные им ежедневные физические упражнения [11]. Низкая физическая активность может привести к функциональным нарушениям, ограничению жизнедеятельности и социальным проблемам [10]. При этом пациенты имеют сниженные показатели минеральной плотности кости. Факторами, негативно влияющими на данный показатель, являются высокая активность заболевания и терапия глюкокортикоидами (ГК). Физическая активность, увеличение мышечной массы благоприятно влияют на минеральную плотность кости [12]. Следствие артрита – мышечная атрофия, наиболее выраженная при полиартикулярном поражении, сохраняющаяся и при ремиссии. Физические упражнения способствуют устранению мышечно-скелетных изменений [13]. Приведенные выше данные литературы свидетельствуют о том, что выполнение физических упражнений полезно для больных ЮИА.

В обзоре, посвященном роли физических упражнений в лечении больных ЮИА [14], необходимость регулярных

физических упражнений определяется низким уровнем физической активности больных хроническим артритом, приводящим к утрате функций, ограничению жизнедеятельности и десоциализации. Наиболее тяжелые функциональные нарушения отмечаются при полиартикулярном варианте. По мнению авторов, к самым неблагоприятным в прогностическом плане относятся поражения тазобедренных и плечевых суставов. Низкая физическая активность наряду с высокой активностью заболевания и терапией ГК является причиной снижения минеральной плотности кости. Увеличение мышечной и костной массы при регулярной дозированной физической нагрузке может предотвратить скелетные нарушения. Авторами выявлена четкая позитивная ассоциация между занятиями гимнастикой и ежедневной жизненной активностью. Указывается на благоприятное влияние регулярной физической активности на деятельность сердечно-сосудистой системы и психоэмоциональное состояние больных ЮА.

Для профилактики кардиоваскулярной патологии и укрепления мышечной силы рекомендуется кинезотерапия при всех стадиях воспалительных миопатий [15]. Показано выполнение физических упражнений при активном артрите без отрицательной динамики и рентгенологического прогрессирования [10].

По нашему мнению, ЛФК является необходимым дополнительным методом лечения и реабилитации больных ЮА. Улучшение функционального статуса достигается только при проведении лечебной гимнастики на фоне адекватной медикаментозной терапии. Показания к подключению данного вида терапии должен определять ревматолог на основании анализа течения артрита, его активности (локальной и по данным лабораторного и инструментального исследования), оценки выраженности боли, риска развития инвалидизирующей деформации. Лечение должно отвечать конкретной цели, при существовании риска развития инвалидизирующей деформации сустава необходимо сочетание ЛФК с методиками консервативной ортопедии (лечение положением, ортезирование).

Противопоказанием к проведению данного лечения является плохое самочувствие пациента: лихорадка, висцеральная патология, обострение сопутствующих заболеваний, выраженный болевой синдром, неуточненный диагноз, особенно при моноартрите.

Крайне важно стандартизировать методики консервативного реабилитационного лечения, применяемые в детских ревматологических отделениях, в зависимости от локализации очага поражения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cassidy JT, Petty RE, Laser RM. Textbook of pediatrics rheumatology. 2nd ed. New York, Edinburgh; 1991;175–86.
2. Truckenbrodt H. Pain in juvenile chronic arthritis: consequences for the musculoskeleton system. Clin Exp Rheum (Suppl). 1993;559–63.
3. Руководство по детской артрологии. Под. ред. МЯ Студеникина и АА Яковлевой. Л.: Медицина; 1987;42–67,77,80–88. [Rukovodstvo po detskoy artrologii. Under edition of Studenikina MYa and Yakovlevoy AA. Leningrad: Meditsina; 1987;42–67,77,80–88.]
4. Детская ревматология. Руководство для врачей. Под ред. АА Баранова, ЛК Баженовой. М.: Медицина; 2002;308. [Detskaya revmatologiya. Rukovodstvo dlya vrachey. Under edition of Baranova AA, Bazhenovoy LK. Moscow: Meditsina; 2002;308.]
5. Шелепина ТА. Функциональная недостаточность суставов у детей младшего возраста с олигоартикулярным вариантом ювенильного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008;(5):81–6. [Shelepina TA. Joint functional disability in children of early age with olygoarticular juvenile arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2008;(5):81–6.]
6. Шелепина ТА, Кузьмина НН. Комплексное функциональное лечение больных хроническими ювенильными артритами в детском ревматологическом отделении. Научно-практическая ревматология. 2004;(1):74–7. [Shelepina TA, Kusmina NN. Complex functional treatment of juvenile arthritis in pediatric rheumatological department. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2004;(1):74–7.]
7. Takken T, van Brussel M, Engelbert RHH et al. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis: a Cochrane Review. Eur J Rhys Rehabil Med. 2008;(44):287–97.
8. Шелепина ТА, Бородачева ОВ, Федоров ЕС. Эффективность реабилитационной терапии на стационарном этапе лечения больных ювенильным идиопатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2008;90–3. [Shelepina TA, Borodacheva OV, Fedorov ES. Efficacy of rehabilitation therapy on hospital stage of treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2008;90–3.]
9. Baum J. Treatment of juvenile arthritis. Am Fam Physician. 1983;(27):133–9.
10. De Jong Z, Vlieland TP. Safety of exercise in patienss with rheumatoid arthritis. Curr Opin Reum. 2005;2(17):177–82.
11. Lelieveld OT, Armbrust W, van Leeuwen MA et al. Physical activity in adolescent with juvenile idiopatic arthritis. Arthr Reum. 2008;(59):1379–84.
12. Kotaniemi A, Savolainen A, Kroeer H et al. Weight-bearing physical activity, calcium intake, systemic glucocorticoids/chronic inflammation, and body constitution as determinants of lumbal and femoral bone mineral in juvenile chronic arthritis. Scand J Rheum. 1999;(28);19–26.
13. Roth J, Linge M, Tzaribachev N et al. Musculoskeletal abnormalities in juvenile idiopathic arthritis: a 4-year longitudinal study. Rheumatology. 2007;(46):1180–4.
14. Long AR, Rouster-Stevens KA. The role of exercise therapy in the management of juvenile idiopathic arthritis. Curr Opion Rheum. 2010;22(2):213–7.
15. Alexanderson H, Lundberg I. The role of exercise in the rehabilitation of idiopatic inflammatory myopathics. Curr Opin Rheum. 2005;(17):164–71.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении

Р.М. Балабанова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. акад. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Представлены современные данные о патогенезе остеоартроза, роли провоспалительных цитокинов в деструкции хряща и субхондральной кости, возможности таргетной терапии диацереином.

Ключевые слова: *остеоартроз, интерлейкин 1, диацереин.*
Контакты*: Римма Михайловна Балабанова* ***balabanova@irramn.ru***

Для ссылки: *Балабанова РМ. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении. Современная ревматология. 2013;(3):67–70.*
[Balabanova RM. Osteoarthrosis or osteoarthritis? A current view of the disease and its treatment. Modern Rheumatology. 2013;(3):67–70.]

Osteoarthrosis or osteoarthritis? A current view of the disease and its treatment

R.M. Balabanova
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper gives an update on the pathogenesis of osteoarthrosis, the role of anti-inflammatory cytokines in the destruction of cartilage and subchondral bone, and the possibility of targeted diacerein therapy.

Key words: *osteoarthrosis, interleukin-1, diacerein.*
Contact*: Rimma Mikhailovna Balabanova* ***balabanova@irramn.ru***

Согласно официальным данным, остеоартроз (ОА) занимает ведущее место по распространенности среди ревматических заболеваний. В 2011 г. в России зарегистрировано 3 млн 700 тыс. больных ОА, причем ежегодный прирост заболевших (первичная заболеваемость) составляет 745 тыс. [1]. Но включены в статистику лишь пациенты, обратившиеся в то или иное лечебное учреждение. Проведенное в России эпидемиологическое исследование показало, что среди взрослых жителей жалобы на боль и припухание крупных суставов в 53,8% случаев были обусловлены ОА. На приеме у врачей амбулаторного звена каждый 4-й пациент – больной ОА [2].

ОА связан с большими социально-экономическими потерями. Заболевание негативно влияет на работоспособность пациента, снижает его жизненную активность и наносит ущерб обществу из-за уменьшения продуктивности труда, повышения стоимости лечения, необходимости выделения дополнительных средств для обслуживания больных [3].

Долгое время ОА считали дегенеративным заболеванием, при котором происходит замедление репаративных процессов в поврежденном хряще в результате биомеханических и биохимических изменений в суставе. Поэтому термин «остеоартроз» соответствовал старым представлениям об этом заболевании. По мере изучения патогенеза заболевания, внедрения новых методов диагностики стало ясно, что оно характеризуется хроническим воспалением, при котором в патологический процесс вовлечены все компоненты сустава, включая синовиальную оболочку, хрящ, суставную капсулу, связки, сухожилия, субхондральную кость.

Хрящевая ткань не васкулиризирована, и ее питание и оксигенация происходят за счет хондроцитов – клеток, ответственных за сохранение экстрацеллюлярного матрикса. В ранней стадии болезни кластеры хондроцитов образуются в поврежденной области, и там повышается уровень ростовых факторов, что способствует регенерации ткани. Со временем увеличивается синтез повреждающих ткани протеиназ (металлопротеиназы 1, 3, 9, 13 и агреканаза), стимулирующих апоптозную гибель хондроцитов, что приводит к образованию матрикса, не способного противостоять нормальному механическому стрессу. Эти изменения протекают асимптомно, так как хрящ не имеет нервных окончаний. Клинические симптомы ОА начинают проявляться при вовлечении в процесс иннервируемых тканей, что является одной из причин поздней диагностики [4].

Ключевым в патофизиологии ОА является синовит, для диагностики которого используют инструментальные методы, в частности УЗИ сустава, магнитно-резонансную томографию, а также гистологическое исследование биопсийного материала синовии. Синовит является предиктором повреждения хряща. Синовиальные макрофаги продуцируют катаболические и провоспалительные медиаторы, в результате чего нарушается баланс репарации и деградации хряща с преобладанием последней. Два основных цитокина вовлечены в патологический процесс при ОА: интерлейкин (ИЛ) 1 и фактор некроза опухоли (ФНО) α, которые продуцируются активированными синовиоцитами, мононуклеарами. При ОА вырабатывается недостаточно антагониста ИЛ1, чтобы купировать провоспалительный цитокин. Синовия также продуцирует повышенное количество ИЛ6, ИЛ10, гранулоцит-макрофаг-костимулирующего фактора, а также хемокины ИЛ8, молекулы сосудистой и межклеточной адгезии [5]. Поэтому заболевание имеет полное основание именоваться остеоартритом.

Одним из главных механизмов патогенеза ОА является повреждение субхондральной кости с последующим нарушением костного ремоделирования, образованием остеофитов, субхондральным склерозом, что находит отражение при рентгенологическом исследовании суставов.

От начала болезни до обращения к врачу проходит значительное время, что в первую очередь обусловлено медленным развитием болезни, ее стадийностью. J.R. Kirwan и C.J. Elson [6] показали, что при ОА фазы обострения чередуются с периодами стабильности. EULAR и OARSI разработаны рекомендации по лечению ОА, которые включают нефармакологические, фармакологические и хирургические методы [7].

Среди нефармакологических методов большое внимание уделено образовательным программам для пациентов (основы питания для снижения массы тела, физические упражнения и др.), в результате чего возрастает приверженность больных лечению.

На ранней стадии болезни доминируют боль и припухание суставов, поэтому лечение должно быть направлено на их купирование с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или парацетамола.

Основными в лечении ОА являются медленнодействующие симптоматические препараты, которые в определенной степени уменьшают выраженность боли и в то же время оказывают хондропротективное действие. Наиболее изучено действие хондроитина сульфата (ХС), глюкозамина сульфата (ГС) – естественных компонентов межклеточного вещества в хряще.

В многочисленных клинических исследованиях, посвященных применению ХС и ГС, показано, что они обладают не только обезболивающим и противовоспалительным, но и структурно-модифицирующим эффектом: стабилизируют ширину суставной щели, замедляют формирование эрозий, снижают риск эндопротезирования сустава [8].

Внедрение генной и молекулярной технологий способствовало более глубокому пониманию цепи последовательных процессов, характерных для патогенеза ОА, благодаря чему намечены важнейшие точки приложения патогенетической терапии – основные медиаторы воспаления.

В последние годы особое внимание исследователей привлекает ИЛ1, играющей важную роль в патогенезе ОА. При этом заболевании хондроциты экспрессируют рецепторы для ИЛ1, что повышает их чувствительность к данному цитокину, под влиянием которого хондроциты синтезируют протеолитические ферменты – матриксные протеазы (МП), являющиеся агрессивными факторами деградации коллагена и протеогликанов хряща, при этом снижается экспрессия тканевого ингибитора МП. Характерной особенностью хондроцитов при ОА является и гиперэкспрессия фермента циклоокигеназы 2, индуцирующего синтез простагландинов, участвующих в развитии воспаления.

ИЛ1 способен влиять на плазминоген, превращая его в активный плазмин, который в свою очередь переводит неактивные про-МП в активную форму, усиливая деградацию внеклеточного матрикса. Катаболическое действие этого цитокина проявляется в его способности стимулировать выработку хондроцитами и синовиоцитами оксида азота, повреждающего внеклеточный матрикс. Кроме того, оксид азота, снижая концентрацию антагониста рецептора ИЛ1 (ИЛаР), сам активирует ИЛ1. Оксид азота влияет на апоптоз хондроцитов, который в 2–4 раза выше у больных ОА, чем у здоровых. ИЛ1 повышает экскрецию кальция, активирует остеобласты, что снижает интенсивность формирования костной ткани. Снижение под его влиянием концентрации остеокальцина приводит к разрушению субхондральной кости. Все это свидетельствует о многообразии патофизиологического действия ИЛ1 на катаболизм хряща, субхондральной кости, что выдвигает его на роль мишени в терапевтической стратегии ОА [9].

Ингибирующим влиянием на выработку и активность ИЛ1 обладает препарат диацереин (артродарин, ТРБ Кемедика Интернешнл С.А., Швейцария).

Фармакокинетика препарата хорошо изучена: при пероральном приеме диацереин быстро абсорбируется с последующим деацитилированием и превращением в активный метаболит – реин, пиковая концентрация которого в плазме достигается через 15–30 мин. Реин почти полностью (>90%) связывается с белками плазмы. Выводится реин из организма преимущественно почками: 20% – в неизмененном виде, 60% – в виде глюкуронида и 20% – в виде сульфатированной формы. Рекомендуется прием 50 мг диацереина дважды в день во время еды, что повышает его абсорбцию.

Уменьшение суточной дозы необходимо лишь при тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина – 10–30 мл/мин).

Основное патогенетическое действие диацереина и его активного метаболита реина при ОА заключается в ингибиции синтеза ИЛ1, подавлении экспрессии рецепторов к нему на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к действию этого цитокина. Препарат опосредованно повышает концентрацию антагониста рецептора ИЛ1, что приводит к блокаде «нисходящего сигнального пути».

Внутриклеточно метаболит блокирует активацию и транслокацию NFκB в ядро, снижая экспрессию NFκB-зависимых генов, в том числе отвечающих за продукцию провоспалительных цитокинов: ФНОα, ИЛ1, ИЛ6, оксида азота и МП, способствующих усиленному разрушению компонетов хрящевого матрикса. Реин блокирует и «восходящий» путь сигналинга киназ – MEK/ERK, особенно в условиях гипоксии хондроцитов.

Проанаболическое действие препарата на хрящ проявляется повышением экспрессии тканевых факторов роста (ТФР): ТФРβ_1 и ТФРβ_2, влияющих на активность хондроцитов и их способность продуцировать протеогликан и коллаген, что способствует восстановлению структуры хряща. Выявлена также его способность увеличивать синтез гиалуроната синовиальными клетками [10].

Представляет интерес влияние диацереина на состояние минеральной плотности костной ткани, изученное на модели овариоэктомированных крыс, у которых он снижал уровень щелочной фосфатазы и гидрооксипролина мочи. Взаимоотношению процессов минерализации в субхондральной кости и прогрессированию ОА сейчас уделяется большое внимание.

К настоящему времени проведено большое число работ, подтвердивших клиническую эффективность диацереина. Важным преимуществом диацереина является эффект последействия, что показано в рандомизированном

двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании (РДСПКИ), проведенном K. Pavelka и соавт. [11], включавшем 168 больных с II–III стадией первичного гонартроза и выраженностью боли по ВАШ >40 мм, при условии, что она имела место не менее 15 дней за предшествующий месяц без приема НПВП. Завершили 3-месячный курс лечения 152 пациента, которых наблюдали еще в течение 3 мес. Ко 2-му месяцу лечения был получен выраженный анальгетический эффект, остававшийся стабильным и после прекращения терапии. К концу курса лечения (3 мес) у принимавших диацереин зарегистрировано снижение боли на 21,6 мм, у получавших плацебо – на 9,4 мм, а через 6 мес соответственно – на 22,5 и 9,3 мм. Среди нежелательных явлений встречались частый жидкий стул, диарея, гастралгии, которые в большинстве случаев прекращались по мере продолжения приема препарата и не имели клинического значения. У небольшого числа пациентов отмечено изменение окраски мочи. Не зарегистрировано изменения лабораторных показателей, отражающих состояние функции почек и печени [11].

B. Rintelen и соавт. [12] провели систематический метаанализ 19 из 23 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), найденных в различных базах данных и посвященных оценке симптом-модифицирующего действия диацереина, и доказали, что препарат значимо уменьшает симптомы болезни по сравнению с плацебо, имеет практически равное действие с НПВП, но в отличие от них обладает выраженным последействием и не вызывает тяжелых побочных явлений [12].

Метанализ РКИ, касавшихся эффективности и безопасности диацереина у 2637 больных гонартрозом и коксартрозом, в 9 из которых контролем служило плацебо, в 12 – НПВП, провели B.F. Leeb и B. Rintelen [13]. К концу лечения диацереином снижение выраженности боли было более значимым, чем при терапии НПВП и к концу наблюдения в группе без терапии (по оценке боли, физического функционирования, значительно меньшему приему анальгетиков «по требованию»). Число побочных явлений при приеме диацереина было сходным с таковым при использовании НПВП, хотя в последнем случае побочные явления были более тяжелыми.

Структурно-модифицирующий эффект диацереина изучали в 3-летнем РДСПКИ у 507 больных первичным коксартрозом. Измерение суставной щели осуществляли при ежегодной рентгенографии тазобедренного сустава. Достоверно реже выявляли рентгенологическое прогрессирование у больных, получавших диацереин, по сравнению с группой плацебо (47,3 и 62,3% соответственно, p=0,007). Замедлилось прогрессирование ОА в течение 3-летнего приема препарата: в среднем 0,18±0,25 мм в год против 0,23±0,23 мм в год в группе плацебо, что свидетельствует о структурно-модифицирующем действии диацереина. Необходимость эндопротезирования тазобедренных суставов в процессе лечения и через 3 мес после его завершения возникла у 14,5% больных основной группы и 19,8% группы плацебо [14].

Российские ревматологи также высоко оценили клинический эффект диацереина. Группа авторов представила результаты лечения 10 больных гонартрозом II–III стадии с ожирением, получавших артродарин в течение 12 нед. К концу наблюдения положительная динамика боли отмечена у 60% больных, индекс WOMAC составил 69%, HAQ – 40% [15]. В другом сообщении представлены результаты лечения пациентов с ОА суставов кистей (наблюдение в течение 4 мес). Отмечено достоверное уменьшение выраженности боли, скованности, индексов Дрейзера и Auscan [16].

Таким образом, по современным представлениям, в патогенезе ОА важную роль играет воспаление, затрагивающее все структуры сустава, что требует проведения раннего активного противовоспалительного лечения, направленного на различные звенья иммунного воспаления. В многоцентровых контролируемых исследованиях показана высокая эффективность при гонартрозе и коксартрозе артродарина – оригинального препарата диацереина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2011 г. www.rosminzdrav.ru [Zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2011 g. www.rosminzdrav.ru]
2. Эрдес 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, Bahtina LA et al. Joint pain and swelling prevalence in residents of different regions of Russian Federation (preliminary results). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.2004;(4):42–6.]
3. Oberhauser C, Escorpizo R, Boonen A et al. Statistical validation of the brief International Classiffication of Functioning, Disability and Health Core Set for Osteoarthritis based on a Large International Sample of patients with Osteoarthritis. Arthritis Care Res. 2013;65(2):177–86. DOI: 10.1002/acr.21775.
4. Bijlsma JW, Borenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet. 2011;377(9783):2115–26. DOI: 10.1016/S0140–6736(11)60243–2.
5. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symtoms of osteoarthritis. Nat rev Rheumatol. 2010;6(11):625–35. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.159. Epub 2010 Oct 5.
6. Kirwan JR, Elson CJ. Is the progression of osteoarthritis phasic? Evidence and implications. J Rheumatol. 2000;27(4):834–6.
7. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. ACR 2012 recommendations for the use of nonfarmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthr Care Res (Hoboken). 2012;(64):465–74.
8. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA. 2000;283(11):1469–75.
9. Van de Loo FA, Joosten LA, van Lent PL et al. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alfa, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction: effect of in situ blocking in murine antigen-and zymosan – induced arthritis. Arth Rheum.1995;38(2):164–72.
10. Pelletier JP, Mineau F, Boileau C et al. Diacerhein reduce the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritis cartilage at the same time that in inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(2):171–7.
11. Pavelka K, Trc T, Karpas K et al. The efficacy and safety of Diacerhein in the treatmen of painful osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study with primery end points at two months after the end of a three-month treatment period. Arthr Rheum. 2007;(56):4055–64.
12. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF.

A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerhein in the treatment osteoarthritis. Arch Int Med. 2006;166(17):1899–906.
13. Leeb BF, Rintelen B. Systematic meta-analysis trials with Diacerhein in osteoarthritis. Osteoarth Cartilage. 2005;13(Suppl A):S 68.
14. 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. Arthr Rheum. 2001;44(11):2539–47.
15. Носков СМ, Красивина ИГ, Широкова КЮ и др. Диацереин в терапии больных остеортрозом и ожирением. Тезисы VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике»; 2012;37.
[Noskov SM, Krasivina IG, Shirokova KYu i dr. Diatserein v terapii bol'nykh osteortrozom i ozhireniem. Tezisy VII Vserossiyskoy konferentsii «Revmatologiya v real'noy klinicheskoy praktike»; 2012;37.]
16. Леушина ЕА, Симонова ОВ. Клиническая эффективность диацереина при остеоартрозе суставов кистей. Тезизы VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике»; 2012;109.
[Leushina EA, Simonova OV. Klinicheskaya effektivnost' diatsereina pri osteoartroze sustavov kistey. Tezizy VII Vserossiyskoy konferentsii «Revmatologiya v real'noy klinicheskoy praktike»; 2012;109.]

Остеоартроз коленного сустава: клиника, диагностика, лечение

В.В. Бадокин

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва

Глюкозамина сульфат, или гидрохлорид, а также хондроитина сульфат принадлежат к естественным компонентам хрящевого межклеточного вещества. При остеоартрозе они оказывают выраженное симптом-модифицирующее действие и, кроме того, при длительном применении способны тормозить рентгенологическое прогрессирование заболевания. Комбинированные препараты, в состав которых входят глюкозамин и хондроитин, имеют преимущества перед применением каждого из них в отдельности. К таким препаратам относится терафлекс. Эффективность этих фармакологических агентов, по-видимому, связана не столько со стимуляцией синтеза матрикса хряща, сколько с их антивоспалительными свойствами.

Ключевые слова: *остеоартроз, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, терафлекс.*
Контакты: *Владимир Васильевич Бадокин* ***vbadokin@yandex.ru***

Для ссылки: *Бадокин ВВ. Остеоартроз коленного сустава: клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2013;(3):70–5. [Badokin VV. Knee osteoarthrosis: Clinical presentation, diagnosis, treatment. Modern Rheumatology. 2013;(3):70–5.]*

Knee osteoarthrosis: Clinical presentation, diagnosis, treatment

V.V. Badokin

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Glucosamine sulfate or hydrochloride and chondroitin sulfate belong to the natural components of cartilage intercellular substance. In osteoarthrosis, they exert a pronounced symptom-modifying effect and, when used long, are also able to suppress the X-ray progression of the disease. Multi-ingredient medications containing glucosamine and chondroitin have benefits over each of them when used alone. These drugs include teraflex. The efficacy of pharmacological agents appears to be associated not so much with the stimulation of cartilage matrix synthesis as with their anti-inflammatory properties.

Key words: *osteoarthrosis, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, teraflex.*
Contact*: Vladimir Vasilyevich Badokin* ***vbadokin@yandex.ru***

Наиболее часто встречающимся ревматическим заболеванием, приводящим к нарушению функциональной способности опорно-двигательного аппарата и представляющим большую медико-социальную проблему, является остеоартроз (ОА). Это заболевание – результат сложного комплекса дегенеративных и репаративных процессов с локализацией в хряще и субхондральной кости в сочетании с синовиальным воспалением.

ОА является гетерогенным заболеванием, что прежде всего выражается в преимущественной локализации патологического процесса. Субтипы ОА характеризуются общими особенностями клинической картины, течения, прогноза и факторами риска, определяющими не только развитие, но и темпы прогрессирования заболевания. Наиболее часто встречается ОА коленного сустава. В одном из последних крупных исследований, посвященных эпидемиологии ОА в Европе (Zoetermeer Community Servey), распространенность ОА коленного сустава по рентгенологическим данным составила 14 100/100 тыс. у мужчин и 22 800/100 тыс. у женщин старше 45 лет [1]. Клиническая симптоматика ОА наблюдается существенно реже, чем рентгенологическая. Распространенность ОА коленных суставов существенно увеличивается с возрастом.

В развитии и прогрессировании ОА принимают участие механические, биохимические и генетические факторы [2], а также воспаление, которое локализуется в субхондральной кости, гиалиновом хряще, синовиальной оболочке и периартикулярных мягких тканях. К первичным патогенетическим факторам ОА, в том числе коленного сустава, относят-

ся недостаточный синтез протеогликанов в пораженном хряще, фрагментация и уменьшение содержания протеогликановых агрегатов, усиление катаболических процессов, экспрессия супероксидных радикалов, активация коллагеназы и фосфолипазы A_2, редуцированный синтез гиалуроновой кислоты синовиоцитами В, гиперпродукция интерлейкина (ИЛ) 1 и фактора некроза опухоли α, а также гиперпродукция простагландина (ПГ) E_2 [3]. Эти патогенетические факторы приводят к дегенерации хряща с уменьшением его объема, формированию остеофитов, склерозу субхондральной кости, фиброзу суставной капсулы.

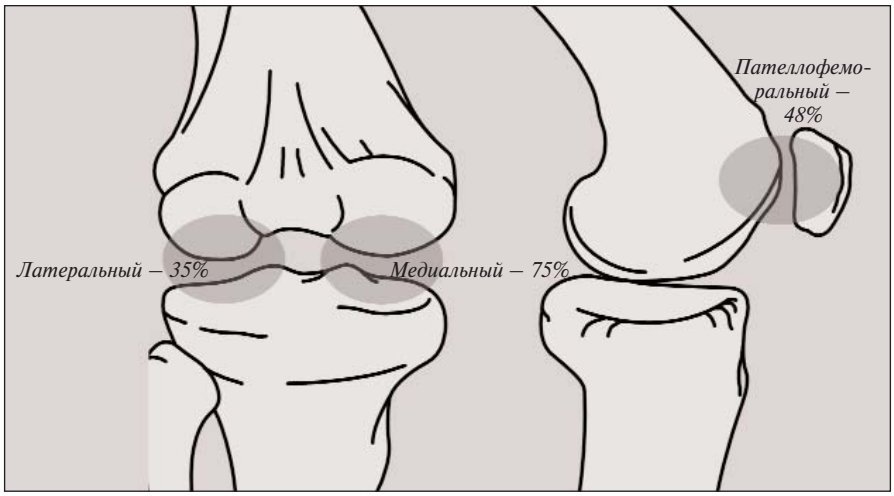

Рис. 1. *Варианты поражения различных отделов коленного сустава при ОА*

К факторам риска развития ОА коленного сустава относят пожилой возраст, женский пол, высокую физическую активность, ожирение, которое является независимым фактором риска развития гонартроза, особенно у женщин с двусторонней локализацией поражения. Имеют значение также высокая минеральная плотность костной ткани, травмы в анамнезе, применение заместительной гормональной терапии, низкое потребление антиоксидантов, витамина С и D, слабость квадрицепса, интенсивная спортивная активность и курение [4]. К факторам риска прогрессирования гонартроза также относятся пожилой возраст, недостаточное потребление витамина D, заместительная гормональная терапия, питание с дефицитом антиоксидантов и витамина С, вялотекущий синовит, интенсивная спортивная активность и субхондральный костный отек по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Клиническая картина ОА определяется его длительностью, степенью тяжести, числом пораженных суставов, но в первую очередь локализацией. ОА коленного сустава доминирует среди других клинических субтипов заболевания. Он особенно детально изучается и является моделью для испытания различных лекарственных средств. При ОА коленного сустава первые симптомы появляются в 38–40 лет и быстро нарастают. Гонартроз существенно чаще наблюдается у женщин, особенно при наличии ожирения. Клиническая картина гонартроза и возможный объем движений во многом связаны с локализацией поражения (рис. 1). Чаще всего в патологический процесс вовлекается медиальная область коленного сустава (75%), существенно реже – латеральная (35%) или пателлофеморальная (48%). Наиболее характерным является тибиофеморальный ОА с поражением медиальной части сустава. Латеральная область тибиофеморального сустава вовлекается, как правило, у женщин с двусторонним гонартрозом и genu-valgum.

Пациенты с ОА коленного сустава чаще всего обращаются за медицинской помощью при возникновении боли, которая обычно является первым и наиболее значимым симптомом этого заболевания. При гонартрозе боль возникает при ходьбе, особенно вниз по лестнице, долгом стоянии, длительной физической нагрузке. Она локализуется по передней и медиальной поверхности коленного сустава. В дальнейшем боль возникает не только при малейшем движении или даже в покое, но и во время сна. Причины суставной боли чрезвычайно многообразны и обусловлены вовлечением в патологический процесс кости (периостит, субхондральные переломы, повышение внутрикостного давления), синовиальной оболочки (воспаление, раздражение чувствительных нервных окончаний остеофитами) и периартикулярных тканей (мышечный спазм, нестабильность сустава). Возможны и другие ее причины, например травматизация тканей остеофитами, дегенеративные изменения в периартикулярных тканях, нарушение кровообращения суставов или при вторичной фибромиалгии.

Вторым наиболее важным симптомом ОА является ограничение активных и пассивных движений в суставе, что приводит к снижению повседневной активности больного. Это происходит при прогрессировании заболевания и является следствием уменьшения полости сустава, мышечного спазма или вызвано внутрисуставными (например, хондроидными) включениями. Утренняя скованность обычно наблюдается в продвинутой стадии заболевания и продолжается не более 15–30 мин. Она может отмечаться не только в утренние часы, но и во второй половине дня после длительного периода покоя (стартовая боль), особенно у лиц с вторичным (реактивным) артритом. Часто наблюдается дефигурация сустава за счет небольшого выпота или утолщения синовиальной оболочки. Возможны крепитация (периартикулярный хруст), нестабильность суставных поверхностей, приводящая к варусной или вальгусной деформации коленных суставов.

Физикальное исследование позволяет исключить воспалительный процесс, первичное поражение периартикулярных тканей или неврологическое заболевание. Деформация суставов и подвывихи появляются в результате потери хряща, коллапса субхондральной кости, крупных кист костной ткани и костной ремодуляции. Нередко выявляется поражение мягких тканей в виде бурсита или тендинита. Возможна атрофия мышц бедра, а также мышечный спазм, который также способствует возникновению боли и ограничивает подвижность.

Большое значение в диагностике ОА имеет рентгенологический метод (рис. 2). Выделяют обязательные и необязательные рентгенологические признаки. Обязательные признаки включают сужение суставной щели, остеофиты на краях суставных поверхностей, субхондральный остеосклероз, а необязательные – кистовидные просветления костной ткани, око-

Рис. 2. *Рентгенограммы коленных суставов. Медиальный (а) и латеральный (б) гонартроз*

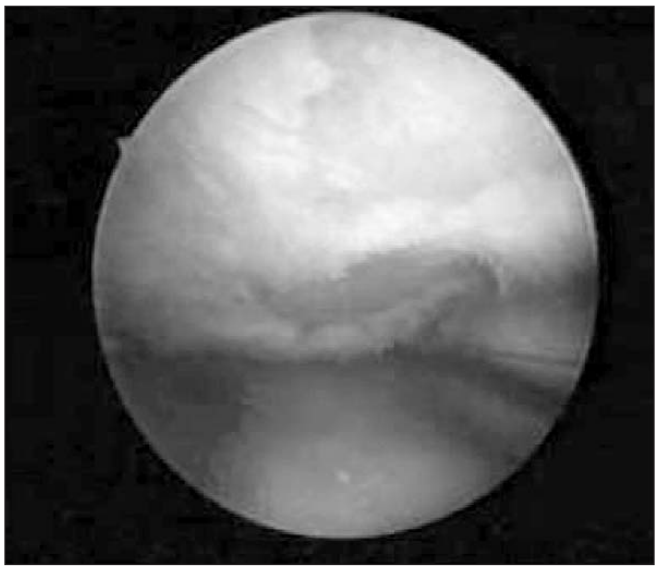

Рис. 3. *Артроскопия коленного сустава. ОА (медиальный тибиофеморальный артроз), II–III рентгенологическая стадия (по Kellgren), III–IV артроскопическая стадия хондропатии (по Outerbridge). Обширные участки разволокненного хряща с формированием лоскутных отслоений, потеря более половины толщины хряща с неполным обнажением субхондральной кости. (Наблюдение В.В. Лялиной.)*

лосуставной дефект костной ткани, деформацию костей, подвывихи суставов, обызвествленные хондромы, периартикулярные оссификаты. Наиболее информативный симптом – сужение суставной щели, которое отображает уменьшение объема суставного хряща. Что же касается околосуставного дефекта кости (эрозий), то этот симптом встречается только при локализации ОА в суставах кисти (узелковый эрозивный ОА).

Важную информацию о состоянии внутрисуставных структур дает артроскопия (рис. 3). Это метод прямой визуализации всех компонентов сустава. Артроскопию коленного сустава следует проводить больным с упорным болевым синдромом и незначительными рентгенологическими изменениями, при стойком синовите коленных суставов, эпизодах их блокады, клинических и МРТ-признаках повреждения менисков. Артроскопия позволяет оценить целостность и тонус крестообразных связок, степень выраженности гипертрофии и гиперплазии синовиальной оболочки, выявляет костные разрастания, наличие свободных или фиксированных тел в полости сустава. Она информативна в ранней стадии ОА, до появления характерных рентгенологических признаков. При ее проведении может быть выполнена прицельная биопсия с последующей микроскопией интраартикулярных структур.

УЗИ используется для выявления патологии мягких тканей, определения толщины и структуры хряща, состояния синовиальной оболочки, наличия свободной жидкости в полости сустава, костных разрастаний и дефектов суставных поверхностей. Этот метод позволяет обнаружить изменения кортикального слоя суставных поверхностей даже при I рентгенологической стадии ОА. МРТ – основной метод получения изображения гиалинового хряща, хотя и дает информацию обо всех структурах сустава. В ранней стадии ОА отмечаются слабое утолщение или «разбухание» хряща, изменения в структуре менисков, а в более поздних – его истончение, дефект суставного хряща с обнажением поверхности субхондральной кости, повреждение внутрисуставных структур, а также синовит. МРТ позволяет уточнить целостность связок, патологию сухожилий, а также наличие отека костного мозга как проявления остита. Этот метод более чувствителен в диагностике остеохондральных изменений по сравнению с ультрасонографией и лучше выявляет дегенеративные разрывы менисков, в том числе при отсутствии указаний на перенесенную травму сустава.

Патогномоничных лабораторных тестов при ОА не существует. Содержание гемоглобина или лейкоцитов в периферической крови, а также СОЭ, концентрация СРБ и другие острофазовые показатели – в пределах нормы, хотя возможно небольшое повышение уровня высочувствительного СРБ. Ревматоидный фактор иногда определяется в низком титре, особенно у больных пожилого и старческого возраста. Синовиальная жидкость невоспалительного типа, стерильная, вязкая, прозрачная или слегка мутная, с цитозом не более 2000 мм^3. При развитии синовита возможны умеренное повышение СОЭ и нарастание количества полинуклеарных лейкоцитов в синовиальной жидкости. Определение маркеров деградации хрящевой ткани (I и II типы коллагена, хрящевой олигометрический матриксный белок) проводится только в научных целях.

Терапия ОА коленного сустава строится в основном на тех же принципах, что и при ОА других локализаций. Она должна проводиться комплексно, включать нефармакологические, фармакологические и реабилитационные методы и

быть направлена на уменьшение боли или полное ее купирование, восстановление функции пораженных суставов и модификацию патологического процесса. Важной составляющей лечения являются образовательные программы, которые повышают приверженность пациента назначениям врача.

Важную роль играют мероприятия, направленные на разгрузку сустава и профилактику дальнейшего прогрессирования заболевания, прежде всего снижение массы тела. Ожирение является характерным коморбидным проявлением ОА и в то же время модифицируемым фактором риска гонартроза. Не вызывает сомнения, что борьба с лишним весом – эффективная мера первичной и вторичной профилактики ОА. Механическая разгрузка суставов проводится с использованием специальных ортопедических приспособлений. Широко применяются наколенники при варусной или вальгусной деформации коленного сустава, полужесткие или жесткие ортезы, клиновидные стельки и стельки для коррекции продольного и поперечного плоскостопия, пронаторы стопы, шарнирные бандажи на колено, ходьба с помощью опоры. Существенную роль играет организация быта и трудовой деятельности больного.

Лечебная гимнастика приводит к уменьшению боли, увеличению объема движений в пораженном суставе и силы мышц, стабилизирующих пораженный сустав. Она должна включать статические и динамические упражнения. Выполнять эти упражнения следует регулярно в положении стоя или сидя при максимальном снижении нагрузки на пораженные суставы и обязательно часто, по несколько минут в течение дня.

Для снижения интенсивности боли применяют простые и опиоидные анальгетики (парацетамол, трамал), системные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антидепрессанты [5]. Снижению интенсивности боли в пораженных суставах способствует применение пролонгированных топических глюкокортикоидов, которые следует вводить при наличии вторичного (реактивного) артрита, и препаратов гиалуроновой кислоты. С позиций доказательной медицины их применение считается обоснованным.

Из симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия первостепенное значение принадлежит естественным компонентам хрящевого межклеточного вещества – глюкозамина сульфату и хондроитина сульфату, которые являются наиболее изученными и имеют солидную доказательную базу [6, 7]. Они относятся к противоартрозным средствам и характеризуются медленным развитием эффекта, который обычно наступает после 2–4 нед лечения, выраженным последействием с сохранением улучшения в течение 4–8 нед и более после прекращения терапии. Эти препараты обладают и потенциальными структурно-модифицирующими (хондропротективными) свойствами [8]. Следовательно, глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат не только подавляют основные клинические проявления ОА, но и замедляют темпы его прогрессирования, нормализуют или стабилизируют структурные изменения в гиалиновом хряще, предупреждают изменения в непораженном суставе

Глюкозамин обладает специфическим влиянием на остеоартритический хрящ и стимулирует синтез хондроцитами полноценного экстрацеллюлярного матрикса и прежде всего наиболее важных его составляющих – протеогликанов и гиалуроновой кислоты. Он достоверно снижает активность катаболических энзимов в хряще, включая матриксные металлопротеиназы (ММП), подавляет синтез оксида азота, стимулирует синтез хондроитинсерной кислоты. В систематическом Кокрановском обзоре дана высокая оценка его симптоматического действия [9]. Эффективность глюкозамина достоверно выше по сравнению с плацебо в отношении уменьшения интенсивности боли в суставах, улучшения индекса Лекена, а также процента больных, ответивших на терапию.

В ряде исследований доказан структурно-модифицирующий эффект этого препарата [10, 11]. В первом из них 212 больных гонартрозом рандомизированы на 2 группы, которые в течение 3 лет регулярно принимали глюкозамина сульфат или плацебо. Ширина суставной щели увеличилась к концу исследования на 0,12 мм в основной группе, в то время как в группе плацебо она уменьшилась на 0,24 мм. Терапевтическая активность глюкозамина показана только у больных с гонартрозом, но не коксартрозом. Структурно-модифицирующий эффект препарата подтверждается результатами длительного (в среднем 8-летнего) наблюдения за больными, которые в первые 3 года получали глюкозамин. В последующие 5 лет в эндопротезировании коленного сустава нуждались 10,2% пациентов основной группы и 14,5% контрольной, принимающих плацебо.

Другой структурный аналог хряща – хондроитина сульфат – является сульфатированным мукополисахаридом и входит в состав протеогликановых комплексов матрикса хряща. Благодаря наличию карбоксильной и сульфатной групп глюкозаминогликаны, в частности хондроитина сульфат, обладают выраженной гидрофобностью, что в свою очередь способствует нормальному функционированию и сохранению эластических свойств хряща. При приеме внутрь он в высоких концентрациях определяется в синовиальной жидкости.

Уровень доказательности (1А) для хондроитина сульфата столь же высокий, что и для глюкозамина. B.F. Leeb и соавт. [12] провели метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включавших 703 больных ОА. Эффективность хондроитина сульфата оказалась достоверно выше по сравнению с плацебо по таким показателям, как боль по ВАШ, индекс Лекена и глобальная оценка результатов лечения больным. Структурно-модифицирующий эффект препарата доказан во многих РКИ. D. Uebelhart и соавт. [13] оценивали эффективность и переносимость двух курсов терапии оральным хондроитина сульфатом по 3 мес на протяжении 1 года в рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебоконтролируемом исследовании у больных гонартрозом. К концу наблюдения альгофункциональный индекс Лекена уменьшился в основной группе на 36%, а в контрольной – на 23%. К концу года отмечалось дальнейшее уменьшение суставной щели у больных, которые принимали плацебо, в отличие от пациентов, леченных хондроитина сульфатом. M. Hochberg [14] провел обновленный метаанализе 4 РКИ, в которых пациенты принимали хондроитина сульфат не менее 2 лет. Препарат статистически значимо замедлял сужение минимальной ширины суставной щели (p=0,002). В этом исследовании для большей объективизации полученных данных использовали оцифрованные рентгеновские снимки с соответствующей компьютерной обработкой.

Большей эффективности симптом-модифицирующих препаратов медленного действия можно достичь при их комбинированном применении. О целесообразности такого

подхода свидетельствуют экспериментальные и клинические данные. На модели ОА у кроликов под действием комбинированной терапии наблюдалось нарастание синтеза глюкозаминогликанов хондроцитами на 96,6%, а на фоне монотерапии симптом-модифицирующими средствами замедленного действия – только на 32% [15]. При комбинированной терапии поражение хряща было также менее тяжелым, чем при монотерапии глюкозамина или хондроитина сульфатом. Следует иметь в виду, что структурные аналоги хряща имеют не только общие, но и отличительные механизмы влияния на боль и воспаление. Так, известно, что натрия хондроитина сульфат оптимизирует состав синовиальной жидкости, а глюкозамина гидрохлорид стимулирует самостоятельную выработку хондроитина сульфата. Суммирование этих эффектов способствует более высокой эффективности этих препаратов, особенно в случае резистентности к одной из двух субстанций.

К комбинированным препаратам с хондропротективной активностью относится терафлекс (Bayer, Германия), в состав которого входит 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата. Препарат назначают в первые 3 нед по 1 капсуле 3 раза в сутки, далее по 1 капсуле 2 раза в сутки. Длительность приема – не менее 6 мес. Эффективность препарата нарастает при длительном (многомесячном и многолетнем) приеме. Учитывая наличие последействия, терафлекс можно назначать повторными курсами по 6 мес с последующим перерывом на 3–6 мес. В препарате используется не глюкозамина сульфат, а гидрохлорид. Некоторые авторы полагают, что только глюкозамина сульфату присуще симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие. В ряде исследований подчеркивается, что глюкозамина гидрохлорид и глюкозамина сульфат обладают одинаковой эффективностью [16], во многих работах не делается различий между ними.

Целесообразность комбинации двух основных препаратов с хондропротективной активностью объясняется возможностью потенцирования положительного эффекта каждого из них, что связано с особенностями фармакологического действия глюкозамина и хондроитина. Хондроитина сульфат и глюкозамин оказывают многообразное, но не во всем идентичное действие на боль и воспаление в тканях сустава. Они являются синергистами и при совместном применении дополняют и усиливают действие друг друга. В эксперименте на культуре хондроцитов лошади было показано, что глюкозамина гидрохлорид подавлял продукцию окиси углерода и $ПГЕ_2$, в то время как хондроитина сульфат не влиял на продукцию $ПГЕ_2$. При этом комбинация этих солей уменьшала активность медиаторов деградации хряща ММП9 и ММП13 [17].

В открытом исследовании, проведенном в НИИР РАМН, Л.И. Беневоленская и соавт. изучали эффективность, переносимость и безопасность терафлекса у 50 больных с кокс- и гонартрозом [18]. Все пациенты имели клинически выраженный ОА с болевым синдромом, утренней ригидностью и функциональной недостаточностью опорно-двигательного аппарата, а также потребность в приеме НПВП. Длительность наблюдения составила 6 мес, причем в первые 4 мес больные принимали терафлекс, после чего их продолжали наблюдать еще в течение 2 мес для выявления возможного последействия препарата. К концу 4 мес непрерывной терапии терафлексом наблюдалось достоверное снижение суммарного индекса WOMAC, сопровождавшееся существенным уменьшением интенсивности боли в суставах, утренней скованности и функциональной недостаточности. По оценке пациентов улучшение к концу 2-го месяца терапии наблюдалось в 77,8% случаев, к концу 4-го месяца – в 74,4%, а по оценке врача – соответственно в 86,6 и 83,7%. Интересно, что в последующие 2 мес после прекращения лечения терапевтическая эффективность терафлекса сохранялась. В этом исследовании продемонстрирована хорошая переносимость препарата.

В другом 6-месячном открытом многоцентровом РКИ также оценивали эффективность терафлекса у пациентов с клинически выраженным гонартрозом [19]. К концу 3 мес терапии достоверно уменьшилась интенсивность боли в коленном суставе при ходьбе, причем она оставалась на этом уровне до конца 6-го месяца лечения. В контрольной группе, в которой пациенты принимали только диклофенак, также прослеживалась положительная динамика этого показателя, однако в значительно меньшей степени по сравнению с основной группой. Аналогичная тенденция отмечена и в отношении функционального индекса WOMAC. К концу 6 мес лечения в основной группе по оценке врача зарегистрировано значительное улучшение у 23,3% пациентов и улучшение у 60%, а в контрольной – у 16,7 и 40% соответственно. В то же время неэффективность терапии констатирована у 23% пациентов, принимающих только диклофенак, и лишь у 3,3% пациентов основной группы, которые наряду с диклофенаком получали терафлекс.

Симптом-модифицирующее и структурно-модифцирующее действие такой комбинации глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата выявлено и в исследовании Richy, в котором оценивали динамику индекса WOMAC, величину суставной щели и нормализацию функциональной способности суставов [20].

Интересные данные получены в долгосрочном исследовании терафлекса у 244 пациентов с гонартрозом [21]. Пациентов распределили на 2 группы, сопоставимые по основным параметрам заболевания. Пациенты 1-й (основной) группы принимали терафлекс по общепринятой схеме в течение 6 мес, а затем препарат назначали повторными курсами по 2 капсулы в сутки в течение 2 мес с интервалом в 1 мес. Общая длительность терапии составила 3 года. Пациентам контрольной группы назначали диклофенак по 100 мг/сут в сочетании с различными видами физиотерапии. Всем пациентам проводили рентгенографию коленных суставов в прямой, боковой и аксиальной проекциях в положении максимального разгибания колена. Оценивали степень сужения суставной щели и выраженность остеофитоза полуколичественным методом. Рентгенологическое прогрессирование к концу 1-го года терапии выявлено в 8,6% случаев в основной группе и в 9,2% в контрольной, через 2 года терапии – соответственно в 15,4 и 18,3% случаев, а через 3 года – в 21,4 и 32,7%.

Таким образом, глюкозамина сульфат/гидрохлорид и хондроитина сульфат являются основными и наиболее эффективными симптом-модифицирующими препаратами медленного действия при ОА коленного сустава. Эти фармакологические агенты оказывают противоспалительное и аналгезирующее действие, а при длительном применении способны тормозить прогрессирование ОА. Терафлекс является комбинированным противоартроз-

ным препаратом, в котором глюкозамин и хондроитин проявляют себя как синергисты, усиливая и дополняя фармакологическую активность друг друга. Представленные данные свидетельствуют о том, что терафлекс обладает не только симптом-модифицирующими, но и структурно-модифицирующими свойствами и его можно рассматривать как средство патогенетической терапии ОА. Терафлекс целесообразно применять не только при ОА, но и при основном дегенеративном заболевании позвоночника – межпозвонковом остеохондрозе.

ЛИТЕРАТУРА

1. EULAR Compendium on Rheumatic Disease. Ed. JWJ Bijsma. 2009 BMJ, 824 p.
2. Smith RL. Mechanical Loading Effects on Articular Cartilage Matrix Metabolism and Osteoarthritis. In: Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum. Buckwalter JA, Lotz M, Stolz J-F editors. IOS Press; 2007:14–30.
3. Martel-Pelletier J, Pelletier J-P. Inflammatory factors involved in osteoarthritis. In: Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum. IOS Press; 2007;3–13.
4. Sellam J, Herrero-Beamont G, Berenbaum F. Osteoarthrosis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. Arthritis Rheum. 2009;60(2):524–33.
5. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G et al. OARSI recomendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II: OARSI evidence-based, expert consensus giidelges. Osteoarthritis Cartilage. 2008;16(2):137–62. DOI: 10.1016/j.joca.2007.12.013.
6. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al. OARSI recommendations for the Management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009.Osteoarthr Cartilage. 2010;18 (4):476–99. DOI: 10.1016/j.joca.2010.01.013. Epub 2010 Feb 11.
7. Кригштейн ОС, Голубев ГШ. Оценка доказательств эффективности средств, претендующих называться «структурно-модифицирующими препаратами», 2004–2007 гг. Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2008;1:55–88. [Krigshteyn OS, Golubev GSh. Otsenka dokazatel'stv effektivnosti sredstv, pretenduyushchikh nazyvat'sya «strukturno-modifitsiruyuimi preparatami», 2004–2007 gg. Klinicheskaya farmakologiya i farmakoekonomika. 2008;1:55–88.]
8. Алексеева ЛИ. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении ОА. Consilium medicus. 2009;11(9):100–4. [Alekseeva LI. Simptomaticheskie preparaty zamedlennogo deystviya pri lechenii OA. Consilium medicus. 2009;11(9):100–4.]
9. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2). DOI: 10.1002%2F14651858.CD002946.
10. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet. 2001;357(9252):251–6. DOI: 10.1016%2FS0140–6736%2800%2903610–2.
11. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in rnee ostheoarthritis : results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomized, placebo-controlled trials. Osteoarthritis Cartilage. 2008;16(2):254–60. Epub 2007 Jul 27.
12. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A Metaanalysis of Chondroitin Sulphate in the Treatment of Osteoarthritis. J Rheumatol. 2000;27(1): 205–11.
13. Uebelhart D, Malaise V, Marcolongo R et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondriitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. Osteoarthritis Cartilage. 2004;12(4):269–76. DOI: 10.1016%2Fj.joca.2004.01.004.
14. Hochberg M. Structure effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trial of 2-year duration. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18 (Suppl 1):S28-31. DOI: 10.1016/j.joca.2010.02.016. Epub 2010 Apr 27.
15. Lippielo L, Woodword J, Karpman D et al. Beneficial effect of cartilage structure modyifing agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoartrosis. Arthritis Rheum.1999;Suppl. 42:256.
16. Qiu GX, Weng XS, Zhang K et al. A multi-central, randomized, controlled clinical trial of glucosamine hydrochloride/sulfate in the treatment of knee osteoarthritis [Article in Chinese]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2005;85(43): 3067–70.
17. Orth MW, Peters TL, Hawkins JN. Inhibition of articular cartilage degradation by glucosamine-HCl and chondroitin sulphate. Equine Vet J Suppl. 2002;(34):224–9. DOI:10.1111%2Fj.2042–3306. 2002.tb05423.x.
18. Беневоленская ЛИ, Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Эффективность препарата терафлекс у больных с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов. Русский медицинский журнал. 2005;8:525–7. [Benevolenskaya LI, Alekseeva LI, Zaytseva EM. Effektivnost' preparata terafleks u bol'nykh s osteoartrozom kolennykh i tazobedrennykh sustavov. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2005;8:525–7.]
19. Лила АМ, Мазуров ВИ, Шидловская ОВ, Шостак МС. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования). Русский медицинский журнал. 2005;24:1618–22. [Lila AM, Mazurov VI, Shidlovskaya OV, Shostak MS. Terafleks v kompleksnoy terapii osteoartroza kolennykh sustavyv i osteokhondroza pozvonochnika (rezul'taty klinicheskogo issledovaniya). Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2005;24:1618–22.]
20. Richy F, Bruyere O, Ethgen O et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: A comprehensive meta-analysis. Arch Intern Med. 2003;163(13):1514–22. DOI: 10.1001%2Farchinte.163.13.1514
21. Светлова МС. Терафлекс в лечении гонартроза ранних стадий. Русский медицинский журнал. 2010;9:592–6. [Cvetlova MS. Terafleks v lechenii gonartroza rannikh stadiy. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2010;9:592–6.]

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Российский экспертный совет по применению инновационного препарата анаболического действия Форстео® (терипаратид) в лечении тяжелого остеопороза

О.М. Лесняк

ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, Екатеринбург

29 июня 2013 г. в Москве состоялось заседание экспертного совета, посвященного применению нового препарата анаболического действия Форстео® (терипаратид) в лечении остеопороза (ОП). В заседании приняли участие ведущие российские специалисты в области ОП, в том числе члены Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП) и ее президиума.

Участники экспертного совета отметили огромное социальное значение проблемы тяжелого ОП, что связано в первую очередь с его последствиями – переломами, обусловливающими рост инвалидности и смертности лиц пожилого возраста, обсудили возможности и преимущества нового подхода в лечении ОП с применением терипаратида – первого препарата, способствующего формированию новой костной ткани. Эксперты рекомендовали применение терипаратида в рамках зарегистрированных показаний у пациентов следующих групп: у пациентов с тяжелым ОП (⩾1 переломов тел позвонков или перелом проксимального отдела бедра, многочисленные повторные переломы костей скелета) в качестве терапии первой линии; у пациентов с неэффективностью предшествующей антиостеопоротической терапии (новые переломы, возникшие на фоне лечения, и/или продолжающееся снижение МПК); у пациентов с непереносимостью других препаратов для лечения ОП или при наличии противопоказаний для их назначения.

Ключевые слова: *совещание экспертов, тяжелый остеопороз, лечение, терипаратид.*

Контакты: *Ольга Михайловна Лесняк* ***olga.m.lesnyak@yandex.ru***

Для ссылки: *Лесняк ОМ. Российский экспертный совет по применению инновационного препарата анаболического действия Форстео® (терипаратид) в лечении тяжелого остеопороза. Современная ревматология. 2013;(3):76–8.*

[Lesnyak OM. The Russian Council of Experts for Use of the Innovative Anabolic Agent Forsteo® (Teriparatide) in the Treatment of Severe Osteoporosis. Modern Rheumatology. 2013;(3):76–8.]

The Russian Council of Experts for Use of the Innovative Anabolic Agent Forsteo® (Teriparatide) in the Treatment of Severe Osteoporosis

O.M. Lesnyak

Ural State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg

The meeting of the Russian Council of Experts for the use of the novel anabolic agent Forsteo® (teriparatide) to treat osteoporosis (OP) was held in Moscow on June 29, 2013. The meeting was attended by leading Russian OP specialists, including the members of the Russian Osteoporosis Association and its Presidium.

The participants of the Council of Experts noted the great social importance of severe OP, which was associated primarily with its consequences, such as fractures causing an increase in disability and mortality rates in elderly people, and discussed the possibilities and benefits of the new approach to treating OP with teriparatide, the first drug permitting the formation of new bone tissue. The experts have recommended teriparatide for use within the registered indications in the following groups of patients: those who have severe OP (⩾1 vertebral fractures, hip fracture of vertebral bodies or a fracture of the proximal femur, multiple recurrent fractures of skeletal bones) as first-line therapy; those who had ineffective previous antiosteoporotic therapy (new fractures occurring during the treatment and/or a continuing decline in bone mineral density), those who are intolerant to other medications for OP, or who have contraindications to their use.

Key words: *meeting of experts; severe osteoporosis, treatment, teriparatide.*

Contact*: Olga Mikhailovna Lesnyak* ***olga.m.lesnyak@yandex.ru***

29 июня 2013 г. в Москве состоялось заседание экспертного совета, посвященного применению нового препарата анаболического действия Форстео® (терипаратид) в лечении остеопороза (ОП). В заседании приняли участие ведущие российские специалисты в области ОП, в том числе члены Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП) и ее президиума проф. О.М. Лесняк, проф. Л.Я. Рожинская, д.м.н. Л.И. Алексеева, проф. А.Ю. Кочиш, проф. С.С. Родионова, проф. Н.В. Загородний, проф. А.В. Древаль, проф. Б.Ш. Минасов, проф. Л.Б. Резник, д.м.н. И.А. Скрипникова, д.м.н. Е.Г. Зоткин, к.м.н. О.А. Никитинская, доцент Л.А. Марченкова, к.м.н. И.А. Иловайская, к.м.н. К.Ю. Белова, к.м.н. Ж.Е. Белая, а также представители компании «Эли Лилли». Среди участников совета были ревматологи, эндокринологи, травматологи – специалисты, в практике которых наиболее часто встречаются больные ОП.

На экспертном совете были представлены доклады президента РАОП проф. О.М. Лесняк об эпидемиологии тяжелого ОП с переломами, членов президиума РАОП д.м.н. Е.Г. Зоткина и к.м.н. К.Ю. Беловой о структуре и работе центров ОП. Прозвучало выступление международного медицинского советника по региону развивающихся рынков

компании «Эли Лилли» С. Гурбуз, посвященное клинической эффективности и безопасности терипаратида. Член президиума РАОП проф. Л.Я. Рожинская сообщила о результатах регистрационного клинического исследования терипаратида, проведенного на территории Российской Федерации.

В ходе обсуждения участники экспертного совета отметили огромное социальное значение проблемы тяжелого ОП, что связано в первую очередь с его последствиями – переломами, обусловливающими рост инвалидности и смертности лиц пожилого возраста. Эпидемиологические данные неутешительны – в Российской Федерации в группу потенциального риска остеопоротических переломов входит 24% населения, или 34 млн человек. Согласно данным Федерального центра профилактики остеопороза, среди городского населения России 24% женщин и 13% мужчин в возрасте старше 50 лет уже имели переломы. В России ежегодно происходит 9 млн низкоэнергетических переломов периферических отделов скелета вследствие ОП. 10% населения 50 лет и старше имеют остеопоротические переломы позвонков. Эксперты подчеркнули актуальность своевременной эффективной патогенетической терапии ОП, обсудили возможности и преимущества нового подхода в лечении ОП с применением терипаратида – первого препарата, способствующего формированию новой костной ткани, а не торможению костной резорбции и по механизму действия принципиально отличающегося от других лекарственных средств, используемых для лечения этого заболевания.

Ведущую роль в терапии постменопаузального ОП играют антирезорбтивные препараты, преимущественно бисфосфонаты, которые в период постменопаузы, сопровождающейся нарушением баланса костного ремоделирования (усиление костной резорбции), в значительной степени подавляют резорбцию, способствуя торможению процесса потери костной массы. Длительная антирезорбтивная терапия приводит к повышению минеральной плотности костной ткани (МПК), уменьшению риска переломов и улучшению качества жизни. Есть данные о том, что некоторые антирезорбтивные препараты снижают общую летальность. Вместе с тем, как показывает клинический опыт, применения данных лекарственных средств может быть недостаточно при тяжелом ОП, отличающемся наибольшей степенью изменений костной ткани. В результате дискуссии эксперты пришли к выводу, что тяжесть ОП определяется не только критериями ВОЗ, в основе которых лежит выраженность потери МПК (Т-критерий -2,5 SD и ниже в сочетании с переломом в анамнезе), но и качеством костной ткани, ее микроархитектоникой. Клиническая практика свидетельствует о том, что даже при относительно небольшом снижении МПК (например, до уровня остеопении) кость может быть чрезвычайно хрупкой и подверженной высокому риску переломов. Следовательно, основным критерием тяжести ОП являются низкоэнергетические переломы. Именно этот факт лег в основу концепции подсчета 10-летней вероятности переломов на основе модели FRAX, учитывающей не только МПК, но и клинические факторы риска. Таким образом, *тяжелый ОП характеризуется ⩾1 переломом тел позвонков или переломом проксимального отдела бедра, которые и по клиническим проявлениям, и по влиянию на продолжительность жизни пациентов имеют наиболее неблагоприятные последствия. Вместе с тем переломы других локализаций (например, проксимального отдела плечевой кости) могут иметь не меньшее влияние на качество жизни, поэтому также должны учитываться при рассмотрении концепции тяжелого ОП. Наиболее ярким проявлением тяжелого ОП являются множественные и повторные переломы костей любой локализации*.

Специалисты подчеркнули, что тяжелый ОП в значительной мере недооценивается медицинским сообществом. С клинической точки зрения очень важно, что тяжелый ОП характеризуется высоким риском повторных переломов. Между тем до сих пор пациенты с низкоэнергетическими переломами, в том числе повторными, не привлекают внимание ни травматологов, ни терапевтов. Пациенты не информированы о том, что возможной причиной перелома может быть ОП. Риск повторных переломов у них не определяется и лечение, направленное на его снижение, не проводится.

Также требует внимания группа пациентов с сохраняющейся хрупкостью костей даже на фоне адекватного курса антирезорбтивной терапии, когда, несмотря на лечение, увеличения МПК не наблюдается и происходят переломы. Низкая МПК, отсутствие динамики маркеров костного ремоделирования на фоне текущей терапии и структурные нарушения, сопряженные с высоким риском развития повторных переломов, обусловливают необходимость проведения у них принципиально иной терапии – анаболической.

Терипаратид – рекомбинантный активный фрагмент эндогенного человеческого паратиреоидного гормона, единственный препарат, который значительно стимулирует образование новой костной ткани. Терапия терипаратидом создает положительный баланс костного ремоделирования, о чем свидетельствуют как значительное повышение на фоне лечения уровня маркеров костеобразования, так и в меньшей степени – маркеров костной резорбции [1]. Важно отметить, что при проведении терапии терипаратидом гистологическая структура вновь образованной костной ткани соответствует профилю молодой кости [2].

Ежедневное однократное введение терипаратида в дозе 20 мкг стимулирует образование новой костной ткани (как трабекулярной, так и кортикальной), способствует существенному повышению МПК (на 9,7% в позвонках, на 2,8% в шейке бедренной кости после 18 мес терапии) и значительному снижению относительного риска (RRR) возникновения как вертебральных (снижение RRR новых переломов на 84% , множественных – на 94%, средних и тяжелых – на 90%), так и невертебральных (снижение RRR на 53%) переломов [3, 4]. Эффективность терапии не зависит от исходного уровня маркеров костного метаболизма и МПК, возраста пациентов, количества предшествующих переломов и степени их тяжести [5]. Данные клинических исследований свидетельствуют об эффективности терипаратида в широкой популяции пациентов, как не получавших, так и получавших лечение по поводу ОП с эффектом или без такового [6]. Значимым клиническим преимуществом терипаратида является сохраняющееся снижение риска переломов в течение 30 мес после завершения курса терапии [7[. Согласно Европейским рекомендациям по лечению ОП [8] и рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов [9], анаболическая терапия с последующим назначением антирезорбтивных препаратов способствует поддержанию достигнутого во время лечения анаболическим препаратом уровня МПК и оказывает позитивное влияние на исход терапии.

Клинически значимый эффект при терапии терипаратидом отмечается уже через 3 мес. Способствуя уменьшению болевого синдрома, ассоциированного с остеоропотическими переломами позвонков, терипаратид оказывает положительное влияние и на качество жизни больных [10].

О благоприятном профиле безопасности терипаратида свидетельствуют результаты контролируемых и наблюдательных исследований. Частота выбывания из исследования вследствие нежелательных явлений была сопоставимой в группах терипаратида и контроля (соответственно по 6% пациентов в каждой) [4]. Наиболее частыми зарегистрированными нежелательными явлениями при применении терипаратида были боль в конечностях (⩾10%), спазмы мышц ног, тошнота, головная боль, головокружение (от 1 до 10%). Терапия терипаратидом не сопряжена с дополнительными неудобствами, особенно для пациентов пожилого возраста (время приема, необходимость длительно сохранять вертикальное положение после введения препарата).

В Российской Федерации зарегистрированы следующие показания Форстео® (терипаратид): лечение ОП у женщин в постменопаузальном периоде и лечение первичного ОП или ОП, обусловленного гипогонадизмом, у мужчин. Терапаратид представляет собой раствор для ежедневных подкожных инъекций в область живота или бедра в течение 18 мес. Выпускается в предзаполненных шприц-ручках, рассчитанных на 28 дней. Препарат широко используется во всем мире, в 2012 г. терипаратид был назначен миллионному пациенту.

Уникальный механизм действия терипаратида, способствующий формированию новой костной ткани, быстрота наступления эффекта и значительное снижение риска переломов обусловили клинические преимущества препарата в терапии тяжелого ОП.

Эксперты заключили, что появление Форстео® открывает дополнительные возможности в лечении тяжелого ОП:

• терипаратид стимулирует процесс ремоделирования с преобладанием костеобразования по отношению к резорбции, что приводит к формированию новой костной ткани со структурным профилем, характерным для более молодой кости;

• терипаратид увеличивает объем трабекулярной и кортикальной кости, улучшает качество и микроархитектонику костной ткани;

• терипаратид значительно снижает риск возникновения как вертебральных, так и невертебральных переломов: риск новых переломов позвонков уменьшается на 84%, множественных переломов позвонков – на 94%, невертебральных низкоэнергетических переломов – на 53% ($p<0,001$), а умеренных и тяжелых переломов позвонков – на 90%, при этом эффективность сохраняется до 30 мес после отмены терапии;

• терипаратид способствует уменьшению боли, что положительно влияет на качество жизни пациентов.

Участники экспертного совета рекомендовали применение терипаратида в рамках зарегистрированных показаний у пациентов следующих групп:

• у пациентов с тяжелым ОП (⩾1 перелом тел позвонков или перелом проксимального отдела бедра, многочисленные повторные переломы костей скелета) в качестве терапии первой линии;

• у пациентов с неэффективностью предшествующей антиостеопоротической терапии (новые переломы, возникшие на фоне лечения, и/или продолжающееся снижение МПК);

• у пациентов с непереносимостью других препаратов для лечения ОП или при наличии противопоказаний для их назначения.

ЛИТЕРАТУРА

1. McClung MR, Martin JS, Miller PD et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. Arch Intern Med. 2005;165(15):1762–8. DOI: 10.1001%2Farchinte.165.15.1762.
2. Paschalis EP, Glass EV, Donley DW, Eriksen EF. Bone mineral and collagen quality in iliac crest biopsies of patients given teriparatide: new results from the fracture prevention trial. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(8):4644–9. DOI: 10.1210%2Fjc.2004–2489. Epub 2005 May 24.
3. Prevrhal S, Krege JH, Chen P et al. Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment. Curr Med Res Opin. 2009;25(4):921–8. DOI: 10.1185/03007990902790993.
4. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001;344(19):1434–41. DOI: 10.1056%2FNEJM200105103441904.
5. Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res. 2003;18(1):18–23. DOI:10.1359%2Fjbmr.2003.18.1.18.
6. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorbtive treatment. J Bone Miner Res. 2008;23(10):1591–600. DOI: 10.1359/jbmr.080506.
7. Prince R, Sipos A, Hossain A et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. J Bone Miner Res. 2005;20(9):1507–413. DOI: 10.1359%2FJBMR.050501. Epub 2005 May 2.
8. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013;24(1):23–57. DOI: 10.1007/s00198-012-2074-y. Epub 2012 Oct 19.
9. Nelson BW, Bilezikian JP, Camacho PM et al. American association of clinical endocrinologists medical duidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endoc Pract. 2010;16(Suppl 3):1–37.
10. Genant HK, Halse J, Briney WG et al. The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. Curr Med Res Opin. 2005;21(7):1027–34. DOI: 10.1185%2F030079905X49671.

ИНФОРМАЦИЯ

Первое совещание экспертов по выработке рекомендаций по применению препарата Яквинус® (тофацитиниб) в терапии ревматоидного артрита

Серьезные теоретические предпосылки, а также насущная необходимость совершенствования терапии ревматоидного артрита (РА), несмотря на высокую эффективность современных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и особенно генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), послужили мощным стимулом для разработки противовоспалительных препаратов нового поколения. Эти препараты представляют собой низкомолекулярные (<1 кДа) химически синтезированные вещества, получившие название «малые молекулы» («small molecules»), и предназначены для перорального приема. Особый интерес вызывают малые молекулы, ингибирующие процессы внутриклеточной сигнализации, к ключевым компонентам которой относятся тирозинкиназы: JAK (janus kinase) и Syk (spleen tyrosine kinase), MAPK (mitogen-activated protein kinase), а также ингибиторы синтеза цитокинов с другими механизмами действия [1].

В марте 2013 г. в Российской Федерации зарегистрирован первый противоревматический препарат в новом классе лекарственных средств, известных как ингибиторы янус-киназ, – Яквинус® (тофацитиниб, Пфайзер) [2].

Определение места нового препарата Яквинус® в терапии РА стало целью совещания экспертов в Москве. Совещание проходило под председательством академика РАМН, президента Ассоциации ревматологов России, главного ревматолога Минздрава России Е.Л. Насонова. В работе совещания приняли участие 24 ведущих специалиста в области ревматологии из 16 субъектов Российской Федерации.

Российские эксперты представили подробные доклады об эффективности и безопасности первого ингибитора янус-киназ (акад. РАМН проф. Е.Л. Насонов, проф. Д.Е. Каратеев, проф. Г.В. Лукина, к.м.н. Е.Л. Лучихина, д.м.н. Б.С. Белов, к.м.н. С.Н. Якупова) на основании результатов клинических исследований серии ORAL (Standard, Sync, Start, Solo, Step, Scan). В качестве приглашенных гостей в работе совещания экспертов участвовали проф. Д. Бычовска (Болгария) и М. Фланаган (США), главный исследователь компании Пфайзер – разработчика препарата Яквинус® (тофацитиниб).

После подробного изучения и обсуждения представленных клинических данных эксперты приняли резолюцию, содержащую рекомендации по применению препарата Яквинус® при РА.

Рекомендации совета экспертов по применению препарата Яквинус® (тофацитиниб) при РА [3]:

• Назначение тофацитиниба рекомендовано при РА умеренной или высокой активности независимо от длительности заболевания после неадекватного ответа на БПВП, включая метотрексат (МТ) и ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α. Тофацитиниб рекомендуется как в комбинации с МТ, так и в виде монотерапии при неэффективности/непереносимости предшествующей терапии БПВП.

• Тофацитиниб рекомендуется назначать в начальной дозе 5 мг 2 раза в сутки с возможным последующим ее увеличением до 10 мг при недостаточной эффективности терапии. Необходимость увеличения дозы следует оценивать через 6 нед после начала терапии тофацитинибом, целесообразность продолжения терапии тофацитинибом – через 12 нед после начала терапии.

Мнение экспертов по безопасности препарата Яквинус® (тофацитиниб) и рекомендации по мониторингу пациентов [3]:

• Риск развития инфекций сопоставим с таковым при терапии ингибиторами ФНОα, однако для окончательного вывода требуется накопление клинических данных (Российский регистр пациентов с РА и т. д.).

• Риск развития туберкулеза сопоставим с таковым у ингибиторов ФНОα. Профилактика обострения латентной туберкулезной инфекции основана на тех же рекомендациях, что и при лечении ингибиторами ФНОα.

• Риск сердечно-сосудистых осложнений невысокий, однако требуются оценка риска по шкале Score до назначения терапии, а также контроль липидов в сыворотке.

• Риск развития злокачественных новообразований невысокий, сопоставим с таковым при применении других БПВП, однако необходимы настороженность в отношении развития злокачественных новообразований и накопление данных у пациентов с высоким риском.

• На фоне терапии тофацитинибом существует риск развития анемии и нейтропении, что диктует необходимость мониторинга общего анализа крови.

• Риск нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта низкий; при приеме препарата требуется клинический мониторинг за состоянием больных с дивертикулитом.

Таким образом, эксперты пришли к единому мнению, что препарат Яквинус® (тофацитиниб) может стать новой эрой в терапии РА. Окончательные выводы можно будет сделать после получения российского опыта и накопления данных об эффективности и безопасности препарата у различных категорий российских пациентов с РА [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Е.Л. Насонов, Л.Н. Денисов, М.Л. Станислав. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул. Научно-практическая ревматология. 2012;51(2):66–75.
[Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. New aspects of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: small molecule inhibitors. Naucho-prakticheskaya revmatologiya. 2012;51(2):66–75.]
2. Яквинус, инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения, ЛП 002026–160313.
[Yakvinus, instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya, LP 002026–160313.]
3. Резолюция совещания экспертов от 31 мая 2013, Москва.
[Rezolyutsiya soveshchaniya ekspertov ot 31 maya 2013, Moscow.]

SANOFI

Синвиск™: новые перспективы и возможности лечения остеоартроза

Заболеваемость остеоартрозом (ОА) в настоящее время растет. Одним из наиболее эффективных методов лечения ОА является применение препаратов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения. В результате введения в полость сустава аналога синовиальной жидкости достигается обезболивающий эффект и увеличивается функциональная активность[1]. Протезы синовиальной жидкости различаются видами гиалуроновой кислоты, что и определяет их свойства.

3 июня 2013 г. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития зарегистрировала в России медицинское изделие – протез синовиальной жидкости Синвиск™, который представлен в двух формах: классической – Синвиск™ N3 (3 инъекции на курс) и инновационной – Синвиск™ NI (1 инъекция на курс).

Протез синовиальной жидкости для внутрисуставного введения Синвиск™ – продукт гиалуроновой кислоты с уникальной формулой межмолекулярных поперечных связей. Благодаря особой формуле гиалуроновой кислоты (Гилан G-F 20) достигается максимальное сходство со здоровой синовиальной жидкостью и обеспечивается быстрый и длительный (до 1 года) обезболивающий эффект[2]. Синвиск™ оказывает протективное действие в отношении хрящевой ткани и отодвигает сроки протезирования сустава на 3,8 года[3].

Результаты многочисленных исследований, посвященных применению протеза синовиальной жидкости Синвиск™, доказали его высокую эффективность и оптимальный профиль безопасности, что открывает новые возможности и перспективы в лечении ОА.

---

[1]Zhang W, Nuki G, Moskowitz RWet al. Osteoarthr Cartilage. 2010;18:476–99.
[2]Raman R, Dutta A, Day Net al. The Knee. 2008;15;318–24.
[3]Waddell DD, Bricker DC et al. J Manag Care Pharmacy. 2007;13(2):113–21.

ЮБИЛЕЙ

К юбилею профессора В.П. Павлова

В 2013 г. празднует свой юбилей талантливый российский хирург, виртуозный клиницист, ученый, основатель отечественной ревмоортопедии, доктор медицинских наук, профессор Вадим Петрович Павлов.

После окончания Ижевского медицинского института В.П. Павлов работал в районной больнице в одном из сел Челябинской области, прошел все этапы становления хирурга. После 4 лет работы в сельской районной больнице приехал в Москву, закончил ординатуру и аспирантуру во II ММИ им. Н.И. Пирогова. Написал и подготовил к защите кандидатскую диссертацию. По приказу МЗ РСФСР В.П. Павлова направили на должность ассистента кафедры хирургии медицинского института в Благовещенске. Вскоре Вадим Петрович был приглашен на беседу к академику Анатолию Иннокентьевичу Нестерову – организатору Института ревматизма (1958 г.). На тот момент заниматься проблемой хирургии суставов при ревматических болезнях было некому, это была совершенно новая специальность, и пройти обучение в Москве или других городах было невозможно.

С 1960 г. В.П. Павлов работал в Институте ревматизма (с 1982 г. – Институт ревматологии РАМН) младшим, затем старшим научным сотрудником, руководителем лаборатории ревмоортопедии. В первое время в Институте ревматизма хирургией Вадим Петрович не занимался, так как для этого не было условий. Два года он работал как терапевт-ревматолог под руководством выдающегося ревматолога Маргариты Георгиевны Астапенко. В 1961 г. В.П. Павлов наладил в институте проведение внутрисуставных пункций и инъекций гормонов. Такая методика была разработана и применялась впервые в СССР. Затем по фотографии в журнале Вадим Петрович сконструировал копию пункционной иглы Поли и Бикль. На основе эскиза образец иглы был изготовлен на одном из московских экспериментальных заводов.

В конце 1961 г. по договоренности акад. А.И. Нестерова с руководством городского здравоохранения Институту ревматизма было выделено 2 койки в 60-коечном терапевтическом отделении ГКБ №13. Тогда же была проведена первая ревмоортопедическая операция – артродез лучезапястного сустава у больной ревматоидным артритом (РА). Эту дату можно считать началом организации ревмоортопедии в Москве в Институте ревматизма, а возможно, и в СССР. В первой половине 1962 г. Вадим Петрович выполнил 20 синовэктомий. В 1964 г. на базе ГКБ №13 по приказу МЗ СССР был организован Всесоюзный артроцентр с хирургическим и ревматологическим отделениями. Затем В.П. Павлов проходил стажировку в Финляндии, США и Польше. На базе хирургичекого отделения в ГКБ №13 была подготовлена одна докторская диссертация, потом вторая, 11 кандидатских диссертаций, появились патенты и 14 авторских свидетельств. Всего за годы существования артроцентра было опубликовано около 360 научных работ.

В 1968 г. на Ученом совете Института ревматизма прошла апробация докторской диссертации Вадима Петровича, посвященной ревмоортопедии.

В 1987 г. было построено новое здание Института на Каширском шоссе. Отделение, в котором трудились В.П. Павлов и его коллеги, было сдано в эксплуатацию недостроенным, и врачи 2 года работали в качестве слесарей, уборщиков и монтажников, собирали на больничных свалках списанное медицинское оборудование, потому что денег на хирургический инструментарий и другое оборудование операционной им не выделили. В конце 1988 г. удалось подготовить отделение к систематической хирургической работе. После этого коллектив, состоявший из 15 человек, мог проводить все типовые операции, включая эндопротезирование крупных и мелких суставов при РА и других ревматических заболеваниях. Отделение также обеспечивало послеоперационную реабилитацию больных в раннем и позднем послеоперационном периодах.

В настоящее время Вадим Петрович Павлов по-прежнему принимает активное участие в хирургической и научной деятельности отделения травматологии и ортопедии НИИ ревматологии им. акад. В.А. Насоновой РАМН: систематически проводит занятия с ординаторами и аспирантами, выступает на всероссийских и зарубежных научных конференциях, занимается сбором и обработкой отдаленных результатов операций. Его блестящие научные исследования оказали глубокое влияние на разработку принципов отечественной ревмоортопедии. В 2011 г. под редакцией В.П. Павлова и В.А. Насоновой вышла монография «Ревмоортопедия», которая стала настольной книгой для ревматологов, травматологов-ортопедов и хирургов.

Вадим Петрович Павлов – великолепный человек, талантливый ученый, замечательный доктор и прекрасный руководитель. Желаем дорогому Вадиму Петровичу здоровья, неиссякаемой энергии, долгих лет работы на благо отечественной ревматологии!

Коллектив ФГБУ «НИИР им. акад. В.А. Насоновой» РАМН,
Редколлегия журнала «Современная ревматология»

Начало см. на с. 77

названия учреждения в скобках указывают ФИО руководителя. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, добавляют цифровые индексы в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

• Резюме должно быть *структурированным* (если работа оригинальная): актуальность, цель, материал и методы, результаты, выводы. Объем резюме не должен превышать 250 слов (для коротких сообщений – не более 150 слов).

• Ключевые слова. Необходимо указать ключевые слова на русском и английском языках – от 3 до 10 слов, способствующих индексированию статьи в поисковых системах.

Англоязычная аннотация

• Article title. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка и по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• Author names. ФИО необходимо писать так же, как в заграничном паспорте или как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Если автор, публикуется впервые, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• Affiliation. Необходимо указывать официальное англоязычное название учреждения. Наиболее полный список названий учреждений в официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

• Abstract. Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной.

• Key words. Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

• Полный текст статьи (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Статья, посвященная описанию результатов оригинальных исследований, должна содержать разделы: введение (актуальность), цель, материал и методы (пациенты и методы), результаты, выводы, обсуждение (дискуссия).

Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

• Информация о конфликте интересов. Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью (финансовые отношения, работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам и др.). Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в публикации рукописи.

Список литературы. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии» на сайте: **www.imapress.net** Наиболее важные из них:

• В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а НЕ в алфавитном порядке.

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях – до 20, в обзорах – до 60;

• В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

• В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены первые три автора, если авторов больше трех, далее ставится «и др.». или «et al.», если авторов всего четыре, указываются все четыре автора. Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLinehttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals/. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указать его полное название. Названия отечественных журналов не сокращаются.

• Формат пристатейных списков литературы должен соответствовать требованиям и стандартам MedLine (U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.29-2005 [R2010]), что обеспечит в дальнейшем индексирование статьи в международных базах данных. В ссылках на журнальные статьи после инициалов авторов не следует ставить точки, для описания даты выхода, тома, номера журнала и страниц, на которых опубликована статья, следует использовать сокращенный формат записи:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. NEJM. 2002 Jul 25;347(4):284–7.

Дедов ИИ, Шестакова МВ. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Сахарный диабет. 2010;(3):17–22.

Английский язык и транслитерация. При публикации статьи часть (резюме, литература) или вся информация должна быть дублирована на английском языке или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации используется стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой http://ru.translit.ru/?account=bgn.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится:

• лицензионный договор, заключаемый между автором и редакцией журнала при подаче статей;

• сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо).

Заполнение online-формы см. на сайте: **www.imapress.net**