Modern Rheumatology

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издается с 2007 г.

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

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

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

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

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

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

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

Executive Secretary
O.N. Egorova, *PhD*

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

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

2'13

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 «Пресса России»: 42195

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

Современная ревматология, 2013, №2, 1–98

Отпечатано в типографии **«Деком»**

Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Н.Г. Гусева, Т.А. Невская, М.Н. Старовойтова

Проблема активности при системной склеродермии 18

Н.В. Чичасова

Лечение невоспалительной боли в практике ревматолога 24

В.Г. Барскова, Е.В. Ильиных, А.В. Смирнов, С.А. Владимиров, О.В. Мирович, Л.А. Божьева, Е.Л. Насонов

Остеонекроз. Часть 2. Клиника и диагностика аваскулярного некроза 32

Ю.А. Олюнин

Боль в области тазобедренного сустава 36

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Д.Е. Каратеев, Е.Н. Александрова, Е.Л. Лучихина, А.А. Новиков, В.И. Мазуров, И.Г. Салихов, Е.И. Шмидт, Н.А. Шостак, Е.Л. Насонов

Иммунологические эффекты адалимумаба при ревматоидном артрите: результаты Российского национального исследования 40

Т.В. Коротаева, Е.Л. Насонов, В.А. Молочков

Использование метотрексата в лечении псориаза и псориатического артрита 45

М.С. Елисеев, В.Г. Барскова

Применение эторикоксиба у больных подагрой в реальной клинической практике 52

Т.А. Раскина, М.В. Королева

Качество жизни больных ревматоидным артритом на фоне терапии ритуксимабом 57

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Н.Г. Клюквина

Опыт длительного применения белимумаба у больного системной красной волчанкой (описание случая) 62

Н.А. Шостак, А.А. Клименко

Поздний ревматоидный артрит – особенности ведения больных 66

А.В. Волков, Н.Н. Юдкина

Внутривенный илопрост в комплексной терапии сосудистых нарушений у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани 70

ОБЗОР

А.В. Смирнов

Показатели рентгенологического прогрессирования и выраженности воспаления по результатам магнитно-резонансной томографии у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом под влиянием терапии голимумабом 75

А.И. Дубиков

Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы 82

А.Е. Каратеев

Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина» 88

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Р.М. Балабанова

Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания 95

C O N T E N T S

LECTURE

N.G. Guseva, T.A. Nevskaya, M.N. Starovoitova

The problem of activity in systemic scleroderma 18

N.V. Chichasova

Treatment for non-inflammatory pain in a rheumatologist's practice 24

V.G. Barskova, E.V. Ilyinykh, A.V. Smirnov, S.A. Vladimirov, O.V. Mirovich, L.A. Bozhyeva, E.L. Nasonov

Osteonecrosis. Part 2. The clinical picture and diagnosis of avascular necrosis 32

Yu.A. Olyunin

Pain in the hip joint 36

ORIGINAL INVESTIGATIONS

D.E. Karateev, E.N. Aleksandrova, E.L. Luchikhina, A.A. Novikov, V.I. Mazurov, I.G. Salikhov, E.I. Shmidt, N.A. Shostak, E.L. Nasonov

Immunological effects of adalimumab in rheumatoid arthritis: Results of a Russian national study 40

T.V. Korotaeva, E.L. Nasonov, V.A. Molochkov

Use of methotrexate in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis 45

M.S. Eliseyev, V.G. Barskova

Use of etoricoxib in patients with gout in real clinical practice 52

T.A. Raskina, M.V. Koroleva

Quality of life in patients with rheumatoid arthritis during rituximab therapy 57

CLINICAL OBSERVATIONS

N.G. Klyukvina

Experience of long-term belimumab use in patients with systemic lupus erythematosus (a case report) 62

N.A. Shostak, A.A. Klimenko

End-stage rheumatoid arthritis: specific features of patient management 66

A.V. Volkov, N.N. Yudkina

Intravenous iloprost in the combination therapy of vascular disorders in patients with systemic connective tissue diseases 70

REVIEW

A.V. Smirnov

Golimumab therapy-induced indicators of X-ray inflammation progression and magnitude according to magnetic resonance imaging evidence in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, or psoriatic arthritis 75

A.I. Dubikov

Osteoarthrosis: An old disease, novel approaches 82

A.E. Karateev

Aceclofenac in rheumatology: The golden mean 88

PHARMACOTHERAPY

R.M. Balabanova

A novel approach to treating osteoarthrosis as a chronic inflammatory disease 95

ЛЕКЦИЯ

Проблема активности при системной склеродермии

Н.Г. Гусева, Т.А. Невская, М.Н. Старовойтова
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Проблема активности системной склеродермии (ССД) непосредственно связана со стандартизацией обследования больных и важна для выбора лечебного комплекса, определения дозы лекарственных препаратов, контроля терапии. Большие трудности в определении активности при ССД обусловлены особенностями патогенеза и морфогенеза заболевания. Следует подчеркнуть, что при ССД нет четко очерченных периодов обострения и ремиссии. Разграничить потенциально обратимые воспалительные изменения, определяющие «активность» ССД, от необратимых фиброзных, характеризующих тяжесть заболевания, сложно. Лабораторные показатели воспалительной активности также мало информативны. Непростая проблема активности при ССД подлежит дальнейшему изучению в отношении как совершенствования и модификации имеющихся индексов, так и поиска единого специфического и/или «ключевых» патогенетически и клинически значимых маркеров активности заболевания.

Ключевые слова: *системная склеродермия, активность, индексы активности.*
Контакты*: Майя Николаевна Старовойтова* ***mayyastar@mail.ru***

The problem of activity in systemic scleroderma

N.G. Guseva, T.A. Nevskaya, M.N. Starovoitova
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The problem of systemic scleroderma (SSD) activity enters into the view of standardized patient examination and it is important for choosing a therapeutic complex, for determining the dose of drugs, and for monitoring therapy. Great difficulties in the determination of activity in SSD are caused by the pathogenetic and morphogenetic features of the disease. It should be emphasized that there are no clearly defined exacerbation and remission periods. It is difficult to differentiate the potentially reversible inflammatory changes determining the activity of SSD from the irreversible fibrous changes characterizing the severity of the disease. The laboratory parameters of inflammatory activity are also of little informative value. The complicated problem of activity in SSD is to be further investigated both to improve and modify existing indices and to search for a common specific marker and/or key pathogenetically and clinically relevant markers of disease activity.

Key words: *systemic scleroderma, activity, activity indices.*
Contact*: Maya Nikolayevna Starovoitova* ***mayyastar@mail.ru***

Системная склеродермия (ССД) остается одним из наиболее тяжелых ревматических заболеваний, характеризуется прогрессирующим течением, инвалидизацией и высоким уровнем летальности, хотя в последнее десятилетие прогноз при этом заболевании несколько улучшился. [1, 2]. В основе болезни лежит поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и патологии сосудов по типу облитерирующего эндартериолита, что клинически проявляется характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки) и распространенными вазоспастическими нарушениями.

Как показали наши многолетние наблюдения и данные других авторов, ССД является гетерогенным заболеванием с различными клиническими формами и вариантами течения. Еще в 60–70-е годы, когда ССД была впервые детально изучена с терапевтических позиций и стали очевидны системность, клинический полиморфизм и различия в эволюции болезни, нами выделены три основных варианта ее течения: острое (быстро прогрессирующее), подострое и хроническое (медленно прогрессирующее). Это нашло подтверждение при дальнейших исследованиях, а выделенные нами варианты течения ССД были включены в отечественную классификацию заболевания [3, 4]. Тогда же были выделены основные стадии ССД: I – начальная (ранняя), II – развернутая, или стадия генерализации процесса, и III – терминальная, когда развивается недостаточность пораженных органов (легкие, сердце, почки и др.). Предприняты также попытки градации аморфного представления об активности ССД с выделением трех степеней: 1-я – минимальная, 2-я – средняя и 3-я – высокая на основании клинических и используемых тогда лабораторных параметров (СОЭ и др.). Они отражали преимущественно воспалительный компонент заболевания и использовались, в известной степени, для оценки состояния больного и контроля эффективности лечения, в частности глюкокортикоидами.

В последующие десятилетия наряду с патофизиологическими основами ССД в мире изучались отдельные клинические и лабораторные параметры ее активности, однако проблема оставалась не решенной, главным образом из-за выраженной гетерогенности и сложного патогенеза заболевания.

Проблема активности связана со стандартизацией обследования больных и важна для выбора лечебного комплекса, определения дозы препаратов, контроля эффективности лечения, сопоставления результатов исследований, достоверной оценки эффективности препаратов в клинических испытаниях.

Трудности в определении активности ССД обусловлены особенностями ее пато- и морфогенеза: тесная ассоциация иммуновоспалительных и фибропластических (прогрессирующий фиброз) процессов, генерализованные микроциркуляторные нарушения с широким участием основных групп клеток (иммунные клетки, эндотелий, фибробласты, маст-клетки, тромбоциты) и клеточно-тканевых медиаторных систем.

При ССД нет четко очерченных периодов обострения и ремиссии. Разграничить потенциально обратимые воспалительные изменения, определяющие «активность» ССД от необратимых фиброзных, характеризующих «тяжесть» болезни, можно при патоморфологическом исследовании, но клинически это крайне сложно, так как они имеют однотипные клинические проявления и нередко сосуществуют в одном органе; кроме того, воспалительная стадия процесса быстро переходит в фиброзную. Лабораторные показатели воспалительной активности мало информативны, могут быть значительно повышены при подостром течении и менее выражены при остром прогрессирующем течении ССД с преобладанием фиброза.

Условно выделяют два подхода к изучению активности ССД:

1) **«патогенетический»** – исследование и выделение лабораторных показателей (маркеров), определяющих клеточную и медиаторную активность склеродермического процесса;

2) **«клинический»** – оценка ведущих клинических проявлений заболевания (с учетом прогрессирования) и разработка индексов активности.

При изучении *ключевых звеньев патогенеза ССД* – поражения иммунной системы, генерализованных нарушений микроциркуляции и метаболизма соединительной ткани (прогрессирующий фиброз) – к концу XX в. были идентифицированы в большей или меньшей степени специфичные для заболевания факторы повреждения эндотелия, активации фибробластов, иммунных клеток, тромбоцитов, которые условно могут рассматриваться как «маркеры» активности.

К потенциальным сывороточным маркерам активности при ССД, согласно данным M. Matucci-Cernic и соавт. [5], были отнесены:

– факторы активации фибробластов: повышение уровня пролилгидроксилазы и пропептида коллагена III типа (PIII NP), коллагеновых маркеров, нейтральной эндопептидазы, гиалуронана;

– факторы повреждения эндотелия: антиген фактора фон Виллебранда, ангиотензин-конвертирующий энзим, эндотелин, тромбомодулин, циркулирующие молекулы адгезии (ELAM1, JCAM1 и др.);

– факторы повреждения базальных мембран: ламинин P1 и β-галактозидаза;

– факторы активации Т- и В-лимфоцитов: увеличение уровня ИЛ2 и рецепторов ИЛ2 (ИЛ2Р), CD4, IgG, γ-глобулинов и аутоантител.

Проведенные нами ранее совместно с финскими учеными исследования показали значение новых маркеров метаболизма коллагена (пептид проколлагена III типа) и базальных мембран у больных ССД с поражением почек [6]. В обзорной статье T. Medsger [7] обобщена широкая гамма цитокинов (ИЛ2, 4, 6, 8, рИЛ2Р, IgF β, Е-селектины) и нецитокиновых протеинов, таких как маркеры повреждения сосудистого эндотелия, базальной мембраны, гиперактивности фибробластов (факторы роста, фактор некроза опухоли α – ФНОα и др.), которые, являясь компонентами патогенеза, могут отражать активность склеродермического процесса и коррелировать с клиническими параметрами. Так, при ранней ССД обнаружено повышение уровня сывороточных острофазовых белков [8], увеличение синтеза оксида азота, растворимых VCAM1 и Е-селектина; высказано предположение, что активированные эндотелиальные клетки являются местом продукции NO [9]. Уровень циркулирующего ингибитора ангиогенеза эндостатина был отчетливо повышен у больных ССД с диффузным поражением кожи, легких и изъязвлениями [10]. Увеличение в сыворотке соединительнотканного фактора роста коррелировало с выраженностью фиброза кожи и тяжестью легочного фиброза [11]. Подобных наблюдений было много, в последующем число их прогрессивно росло, но единого специфического для ССД лабораторного маркера не обнаружено.

Существенный прогресс в решении проблемы активности ССД преимущественно с *клинических позиций* достигнут в 2001 г., когда был подведен предварительный итог мультицентровых Европейских исследований (согласно протоколам 290 больных ССД из 19 европейских центров) и разработана унифицированная система полуколичественной оценки активности ССД с использованием 10-балльной шкалы индексов активности EScSG (Europen Scleroderma Study Group) [12, 13].

Предложена дифференцированная оценка основных клинических и лабораторных показателей активности ССД, причем наивысшие баллы имели показатели кожного и висцерального фиброза (сердечно-легочная патология), наиболее важные для заболевания в целом. Впервые определение активности включало оценку прогрессирования (Δ) основных клинических проявлений болезни. Прогрессирование определялось на основании ухудшения симптомов поражения за последний месяц перед обследованием (оценка больного). Разработано три категории показателей активности: I – для больных ССД в целом (общая группа), II – для больных с диффузной формой ССД и III – для больных с лимитированной формой ССД (табл. 1).

Выделено три степени активности ССД: I – низкая (от 0 до ⩽3 баллов), II – умеренная (от 3,5 до 6 баллов) и III – высокая (от 6,5 до 10 баллов). Заболевание считается активным при индексе активности >3 баллов.

В 2000–2005 гг. в НИИР РАМН нами были проведены клинико-лабораторные и морфологические исследования ранней ССД; также изучались корреляция предложенных индексов EScSG с основными клиническими параметрами ССД и их динамика [14]. В исследование было включено 145 больных ССД в возрасте от 18 до 78 лет (48±15 лет), причем у 67 (46%) больных была ранняя ССД (до 3 лет после развития кожной патологии); у 51 (35%) – диффузная и у 94 (65%) – лимитированная форма; течение заболевания было острым у 45 (31%), подострым у 44 (29%) и хроническим у 58 (40%) больных. Активность заболевания (по индексам активности EScSG) была высокой (3-я степень, 6,5–10 баллов) у 27% больных, умеренной (2-я степень, 3,5–6 баллов) у 28% и низкой (1-я степень, 0–3 балла) у 45%.

При сопоставлении общего индекса EScSG с основными клинико-лабораторными параметрами, используемыми в отечественной клинической практике, выявлена их корреляция (табл. 2) и значимость показателей для оценки актив-

Таблица **1**. *Оценка активности ССД*

Клинические и лабораторные показатели	Баллы
Оценка активности системной склеродермии EScSG [12]	
Прогрессирование:	
Δ кожа	2,0
Δ сердечно-легочная система	2,0
Δ сосудистые нарушения	0,5
Наличие:	
отек кожи пальцев кистей	0,5
кожный счет >14	1,0
дигитальный некроз	0,5
артрит	0,5
СОЭ>30 мм/ч	1,5
гипокомплементемия	1,0
DLCO <80%	0,5
Активность, общий балл	Максимально 10
Составляющие индекса активности лимитированной формы ССД	
Прогрессирование:	
Δ кожа	2,5
Δ сердечно-легочная система	1,5
Δ сосудистые нарушения	1,0
Наличие:	
отек кожи пальцев кистей	0,5
артрит	1,0
СОЭ>30 мм/ч	2,5
гипокомплементемия, или увеличение уровня ЛДГ, или гиперпигментация, или дигитальный некроз	1,0
Активность, общийбалл	Максимально 10
Составляющие индекса активности диффузной формы ССД	
Прогрессирование:	
Δ кожа	2,5
Δ сердечно-легочная система	1,5
Δ сосудистые нарушения	1,0
Наличие:	
отек кожи пальцев кистей	0,5
артрит	1,0
СОЭ>30мм/ч	2,5
гипокомплементемия, или увеличение уровня ЛДГ, или гиперпигментация, или дигитальный некроз	1,0
Активность, общийбалл	Максимально 10

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

ности ССД. Так, об активности патологического процесса свидетельствуют такие проявления заболевания, как отек (склередема) и/или плотность кожи (кожный счет по Rodnan >14), мышечная слабость, похудение и повышение СОЭ. Однако наиболее значительная корреляция отмечена между прогрессированием кожной и висцеральной (сердце, легкие) патологии (R=0,7 и 0,65 соответственно при p=0,00001), а также между степенью активности и характером течения ССД (R=0,76, p=0,00001; рис.1).

У 81% больных степень активности была связана с характером течения заболевания: 3-я степень – с острым течением, 2-я степень – с подострым и 1-я степень – с хроническим. Выявлена достоверная обратная зависимость между активностью ССД, рассчитанной на основании индексов EScSG, и длительностью заболевания. Наиболее высокие показатели активности наблюдались у больных ранней ССД при быстро прогрессирующем течении с развитием выраженной органной патологии, включая поражение легких, которое в настоящее время является основной причиной летальности при ССД.

При динамическом обследовании 60 больных в течение 1 года отмечена корреляция индексов активности EScSG с динамикой кожных проявлений (согласно модифицированному кожному счету Rodnan) и другими изменениями клинического статуса.

Детальные морфологические и иммунологические исследования показали взаимосвязь индексов активности EScSG с морфологическими и серологическими признаками Т-клеточной активности, выраженностью иммуновоспалительных и фибропластических процессов при ранней ССД.

Морфологическое исследование (биопсия кожи предплечья) у 45 больных ССД, включая 30 больных ранней ССД, выявило активность иммуновоспалительных и фибропластических процессов, выраженную периваскулярную инфильтрацию (Т-лимфоциты, макрофаги, активированные тучные клетки), экспрессию ICAM1 на эндотелий сосудов, скопление фибробластов в периваскулярных пространствах – на ранней стадии заболевания. Периваскулярные инфильтраты обнаружены у превалирующего большинства (81%) больных ранней ССД и состояли преимущественно из лимфоцитов, при иммунотипировании которых выявлено четкое преобладание CD4+ Т-клеток, в то время как при поздней ССД инфильтрация была менее выраженной и имела смешанный Т- и В-клеточный характер. При ранней ССД также выявлены морфологические признаки активации эндотелиальных и тучных клеток. У 73% больных обнаружены скопления тучных клеток в периваскулярных пространствах, у 88% – ICAM1 на эндотелии сосудов. Одновременно в коже больных ранней ССД определялась активация фибропластической реакции: у 86% больных обнаружены скопления фибробластов в периваскулярной ткани. Отмечены близость расположения Т-лимфоцитов, тучных клеток и фибробластов в периваскулярной зоне и прямая корреляция количества тучных клеток и лимфоцитов в составе инфильтратов, что свидетельствует о взаимодействии этих клеток и участии тучных клеток в развитии характерного для ССД фиброза.

Высокая активность и острое течение заболевания ассоциировались с достоверно более выраженной воспалительной инфильтрацией, скоплением фибробластов в периваскулярных пространствах и экспрессией ICAM1 на эндотелиальных клетках. Так, у больных с 3-й степенью активности обнаружены достоверно более выраженная Т-лимфоцитарная инфильтрация, достоверно большее число фибробластов со скоплением клеток в периваскулярных пространствах и в 100% случаев – морфологические признаки активации эндотелиальных клеток в виде экспрессии ICAM1 на эндотелии сосудов.

С целью поиска надежных *серологических маркеров* активности ССД были изучены уровни цитокинов периферической крови, позволяющие оценить функциональную активность различных типов иммунокомпетентных клеток. Активация Т-лимфоцитов была количественно определена по уровню в крови рИЛ2Р (растворимый рецептор ИЛ2) – общего маркера Т-лимфоцитов; изучены функциональная активность Т-хелперов 1-го и 2-го типа, а также ряд цитокинов, имеющих преимущественно моноцитарное происхождение. Показано, что именно Т-клеточная активация играет роль в развитии

начальных этапов ССД и прогрессировании заболевания в целом; определение показателей Т-лимфоцитарной активации может быть использовано в качестве маркеров активности склеродермического процесса [15]. Концентрация рИЛ2Р была достоверно выше у больных ранней ССД по сравнению с пациентами с поздней ССД. Установлены взаимосвязь рИЛ2Р с активностью, рассчитанной на основании индексов EScSG, корреляция с динамикой процесса, что подтверждает возможность использования *рИЛ2Р как маркера активности ССД*.

Высокая активность заболевания сопровождалась не только признаками Т-лимфоцитарной активации, но и дисрегуляцией в системе Т-хелперов 1-го и 2-го типа с преобладанием продукции Th2-цитокинов, в частности ИЛ4. Содержание ИЛ4 прямо зависело от активности заболевания, было достоверно выше при диффузной форме болезни и коррелировало с уровнем рИЛ2Р в крови; следовательно, ИЛ4 также может быть использован в качестве лабораторного маркера активности ССД.

Еще одним доступным для применения в клинической практике показателем является уровень *высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ)*, повышение которого может быть связано с тканевым воспалением и сосудистым повреждением, предшествующим развитию фиброза при ССД. Повышение уровня вчСРБ обнаружено у 1/3 обследованных с ССД, коррелировало с активностью заболевания, выраженностью кожного процесса, интерстициального поражения легких, повышением уровня рИЛ2Р, прогностически неблагоприятных ССД-специфических аутоантител (a-Scl-70) и СОЭ [16].

Следует иметь в виду, что общий анализ крови не выявляет специфических для ССД изменений, но оценка СОЭ помогает в определении активности заболевания и широко используется в клинической практике.

На основании указанных выше исследований были выявлены лабораторные показатели, которые отражают выраженность иммуновоспалительного процесса при ССД, связаны между собой, имеют достаточную чувствительность в отражении клинического статуса, динамики и, следовательно, могут служить маркерами активности заболевания (рис.2).

Таким образом, из клинических показателей, согласно индексам EScSG и нашим данным, наибольшее значение имели: 1) прогрессирование кожных изменений; 2) прогрессирование висцеральной патологии; 3) оценка функционального состояния легких по данным исследования форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и/или диффузионной способности легких (DLCO); 4) характер течения. Эти четыре параметра составляют основу критериев активности ССД, которые дополняются такими статистически достоверными признаками, как отек и плотность кожи (по модифицированному кожному счету Rodnan), мышечная слабость, потеря массы тела и повышение СОЭ. Считаем необходимым обратить внимание на такой дополнительный к индексу EScSG параметр, как характер течения, который используется в отечественной классификации и коррелирует с активностью заболевания. К серологическим маркерам активности могут быть отнесены показатели Th2-клеточного иммунитета (рИЛ2Р и ИЛ4) и уровень вчСРБ.

Таблица **2**. *Взаимосвязь EScSG и основных клинико-лабораторных параметров, используемых в отечественной клинической практике*

Параметр	Коэффициент корреляции Пирсона (R)	p
Характер течения	**0,76**	**0,00001**
Форма болезни	0,22	Н. д.
Плотность кожи (кожный счет Rodnan)	**0,47**	**0,001**
Отек кожи	**0,37**	**0,01**
Артрит	0,06	Н. д.
Утренняя скованность	0,02	Н. д.
Мышечная слабость (степень)	**0,3**	**0,01**
Конституциональные симптомы (похудение)	**0,4**	**0,001**
Прогрессирование кожных изменений	**0,7**	**0,00001**
Прогрессирование висцеральной патологии	**0,65**	**0,00001**
Прогрессирование сосудистых нарушений	-0,1	Н. д.
Дигитальный некроз	0,06	Н. д.
СОЭ	**0,38**	**0,001**

Примечание. Н. д. – недостоверно.

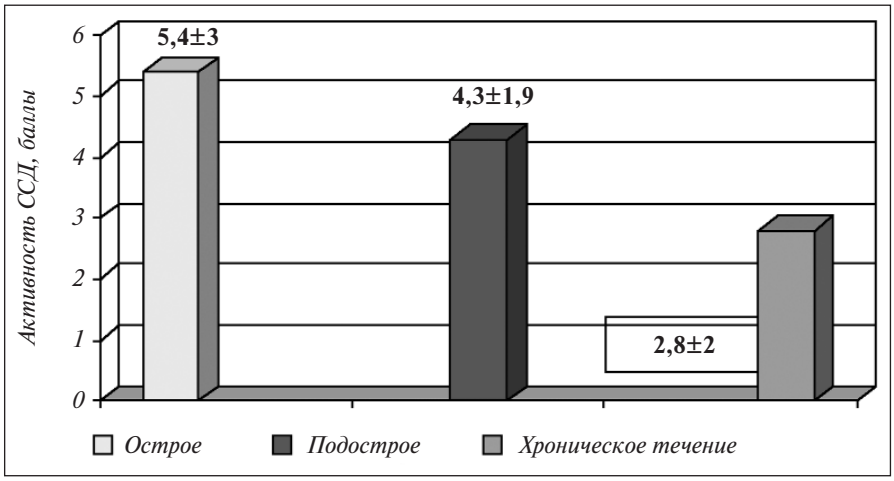


Рис. 1. *Взаимосвязь остроты течения ССД и индексов активности EScSG*

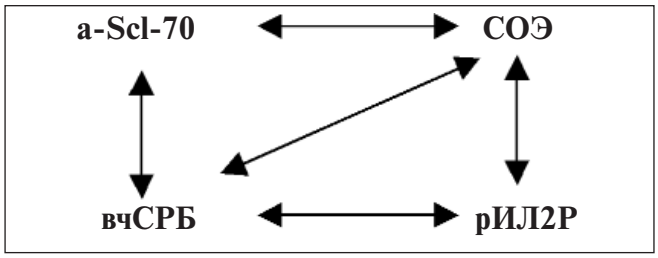


Рис. 2. *Взаимосвязь лабораторных маркеров активности ССД*

Особую ценность представляет определение активности на ранней стадии заболевания, в период так называемого терапевтического окна, когда имеется потенциальная возможность предотвратить развитие тяжелой фиброзной и сосудистой патологии, улучшить качество жизни больных и прогноз ССД.

Временная характеристика ранней ССД как «первых 3 лет после появления кожных изменений», или «первого не-Рейно симптома» условна и не совсем корректна. Согласно нашим первым наблюдениям [3] и последующим исследованиям [17], наиболее частым начальным проявлением ССД, особенно при хроническом течении заболевания, является синдром Рейно. Это стало очевидным в настоящее время, когда изучение ранней ССД вошло в программу современных международных исследований для разработки «очень ранней» диагностики заболевания [18]. Группой EUSTAR (Scleroderma Trial and Research) европейской антиревматической лиги (EULAR) при использовании метода Delphy выделены предварительные критерии очень раннего диагноза ССД. К ним отнесены пять основных ранних признаков заболевания:

1 – синдром Рейно;

2 – отек пальцев рук, переходящий в склеродактилию;

3 – капилляроскопические признаки ССД;

4 – положительные антицентромерные антитела;

5 – положительные антитопоизомераза 1 антитела.

Критерии подлежат дальнейшей валидации, но уже сейчас, как и предлагаемый авторами *алгоритм очень ранней диагностики ССД*, могут применяться в клинической практике.

К первой линии алгоритма, позволяющего предположить диагноз ССД, отнесены три признака («красные флажки», согласно методу Delphy): 1) синдром Рейно; 2) дигитальный отек и 3) антинуклеарные антитела.

Вторая линия алгоритма предполагает уточнение диагноза ССД при направлении больного к ревматологу и дообследование: капилляроскопия, иммунологическое исследование с выявлением ССД-специфических антител (антицентромерные и антитопоизомераза 1), последующее уточнение состояния внутренних органов (сердце, легкие, пищевод).

Поддерживая, согласно нашим наблюдениям, как предлагаемые критерии, так и алгоритм ранней диагностики ССД, считаем возможным добавить два положения:

1) уже в дебюте заболевания (первые 6–12 мес) выявляются различия в эволюции (естественное течение) патологического процесса, коррелирующие с начальной симптоматикой и последующим формированием различной клинической картины ССД, что принципиально важно, так как определяет дифференцированный подход к лечению больных;

2) характер начала и эволюции ССД имеют не только диагностическое, но и прогностическое значение.

Как указывалось ранее, наши первые наблюдения 200 больных ССД [3] позволили выявить три варианта эволюции (течения) заболевания, что подтверждено в дальнейшем. При *остром, быстро прогрессирующем течении* с генерализованным фиброзом уже в начале заболевания преобладает *поражение кожи* (плотный отек пальцев, кисти, лица) диффузного характера, нередко в сочетании с маломанифестным синдромо Рейно, общей симптоматикой и развитием уже в первые 1–2 года заболевания висцеральной патологии, что определяет неблагоприятный прогноз и обусловливает необходимость ранней активной терапии, включая генно-инженерные биологические препараты и др.

При альтернативном *медленно прогрессирующем хроническом течении* (наблюдается у 60–70% больных), когда преобладает сосудистая патология, заболевание, как правило, начинается с *синдрома Рейно*, чаще в виде моносимптома в течение месяцев и даже лет, с развитием ишемических нарушений, присоединением кожной (лимитированной) и относительно поздней висцеральной (поражение пищевода, легких, сердца и др.) симптоматики. Прогноз при хронической ССД более благоприятен, но осложняется развитием легочной гипертензии, дигитальных язв и некроза конечностей. Несмотря на относительную доброкачественность течения ССД в первые годы, важны ранняя диагностика и своевременное лечение (сосудистая, базисная терапия и др.) с целью предотвращения прогрессирования заболевания и осложнений, улучшения качества жизни больных и прогноза. Для постановки раннего диагноза ССД хронического течения особую важность приобретает дифференциальная диагностика с первичным синдромом Рейно (болезнь Рейно) – капилляроскопические и иммунологические исследования. Острое (быстро прогрессирущее) течение обычно коррелирует с диффузной клинической формой ССД, а хроническое (медленно прогрессирующее) – с кожной (лимитированной). *Подострое течение* наблюдается реже, характеризуется преобладанием воспалительного компонента и началом заболевания с суставного или суставно-мышечного синдрома (артралгии, миалгии, повышение СОЭ и др.). В последующем именно у этой группы больных нередко диагностируется так называемый оверлап-синдром, или перекрестная форма ССД (ССД – ревматоидный артрит, ССД – дерматомиозит/полимиозит и др.).

Проведенные в нашем институте исследования показали, что активность в значительной степени коррелирует с характером течения ССД, включая ее определение по индексам EScSG. Подтверждена возможность использования индексов EScSG для мониторирования активности болезни в течение 1 года и более, что важно для оценки динамики состояния больного и контроля эффективности терапии.

Индекс EScSG был разработан для больных, удовлетворяющих критериям ACR (1980), т. е. с классической уже развившейся ССД. При использовании индекса у 40 больных ранней ССД, половина из которых не удовлетворяла этим критериям, получены некоторые различия и предложена более простая и предварительная модель определения активности ССД, содержащая комбинацию 8 параметров за-

болевания: склеродерма, модифицированная кожная шкала Rodnan, слабость, одышка при нагрузке, DLCO, костномышечные симптомы, СОЭ и дигитальные язвы, что требует дальнейшего исследования и верификации при ранней и поздней ССД [19].

Другая модель модификация индекса EScSG [20] включает 12 параметров, при этом к основным 10 параметрам добавлены более расширенные показатели динамики функционального состояния легких. Предлагается рассмотреть в будущем в качестве потенциальных кандидатов для определения активности ССД ряд клинических (дигитальные язвы, контрактуры) и лабораторных (CRP, VEGF, vWF, sPSGL1 и др.) показателей.

Определение активности имеет и прогностическое значение. В частности, высокая активность в ранний период заболевания является прогностически неблагоприятным фактором. По данным S. Vettori и соавт. [21], 5-летняя выживаемость больных ССД при индексе активности EScSG<3 составляла 96,6%, от 3 до 5 – 92%, а >5 (высокая активность) – 83,1%. Обсуждается возможность использования индексов активности EScSG в качестве предикторов летальности при ССД. Согласно нашим наблюдениям, прогностически неблагоприятными признаками ранней ССД являются дебют заболевания с поражения кожи (диффузный характер), маломанифестный поначалу синдром Рейно с развитием ишемических дигитальных нарушений, полисимптомность клинической картины в 1-й год заболевания, повышение СОЭ, уровня СРБ и наличие антитопоизомеразных (Scl-70) антител [14, 17].

Современные аспекты изучения активности включают дальнейшую верификацию, валидацию и модификацию предложенных критериев, как и возможности использования новых информативных биомаркеров.

Наблюдается тенденция к изучению активности отдельных наиболее важных проявлений (локализаций) ССД: сосудистой патологии (синдром Рейно, дигитальные язвы), поражения кожи, легких (фиброз, легочная гипертензия) и др.

Исследования отдельных патогенетических механизмов и возможностей терапевтической коррекции ССД расширяют круг потенциальных клинико-патогенетических маркеров. Так, в одной из последних работ J. Avouac и соавт. [22], посвященной идентификации ангиогенных биомаркеров при ССД, показано, что повышение уровня сывороточного плазмоцитарного фактора роста (PJGF) и снижение количества циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток (EPC) являются предикторами развития новых дигитальных язв. Это важно для выбора терапевтической стратегии, но может быть рассмотрено и с позиций общей и локальной (сосудистой) активности при ССД.

Таким образом, предложенные EUSTAR индексы активности следует признать удовлетворительными и реальными для использования в клинической практике. Согласно нашим исследованиям, выявлена также положительная корреляция активности ССД с характером ее течения, в связи с чем этот клинический параметр может быть добавлен к рекомендуемым показателем активности. Лабораторные параметры активности могут быть дополнены рИЛ2Р и ИЛ4 (серологические маркеры Th2-клеточного иммунитета) и вчСРБ.

Определение активности целесообразно в любой период заболевания (для характеристики состояния больного и его динамики, выбора и контроля терапии), но особенно важно на ранней стадии (в период так называемого терапевтического окна), когда адекватная терапевтическая стратегия имеет прогностическое значение.

Сложная проблема активности ССД подлежит дальнейшему изучению. Это касается как совершенствования и модификации индексов EUSTAR, так и поиска единого специфического и/или ключевых патогенетических и клинических маркеров активности заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jacobsen S., Halberg P., Ullman S. et al. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). Br J Rheum 1998; 37:750–5.
2. Joannidis J., Vlachoyiannopolos P., Haidich A. et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. Am J Med 2005;118:2–10.
3. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. М.: Медицина, 1975;271 с.
4. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. Ревматические болезни. М.: 1997;172–82.
5. Matucci-Cerenic M, Pignone A., Biagini M., Lotti T. Markers of disease activity in systemic sclerosis. Clin Dermat 1994;12:291–7.
6. Гусева Н.Г., Аникина Н.В.,Риотелли Л. и др. Новые маркеры метаболизма коллагена и базальных мембран при системной склеродермии. Тер арх 1990;5:117–20.
7. Medsger T. Assessment of damage and activity in systemic sclerosis. Curr Opin Rheum 2000;12:545–8.
8. Kucharz E., Crucka-Mamczar E., Mamczar A. et al. Acute-phase proteins in patients with systemic sclerosis. Clin Rheum 2000;19:165–6.
9. Andersen G., Caidahi K., Kazzam E. et al. Correlation between increased nitric oxide production and markers of endothelial activation in systemic sclerosis: findings wiyh the soluble adhesion molecules E-selection, intercellular adhesion molecule I and vascular cell adhesion molecule I. Arth Rheum 2000;43: 1085–93.
10. Hebbar M., Peyrat J., Hornez L. et al. Increased concentration of circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with systemic sclerosis. Arth Rheum 2000;43:889–93.
11. Sato S., Nagaoka T., Hasegava M. et al. Serum level of connective tissue growth factor are elevated in patients with systemic sclerosis: association extent of skin sclerosis and severety of pulmonary fibrosis. J Rheum 2000;27:149–54.
12. Valentini G., Della Rossa A.,Bombardieri S. et al. European multicentre study to gefine criteria for systemic sclerosis. II. Indification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. Ann Rheum Dis 2001; 60:592–8.
13. Valentini G., Bencivelli W., Bombardieri S. et al. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. III. Assessment of the construct validity of the preliminary activity criteria. Ann Rheum Dis 2003;62:901–3.
14. Невская Т.А. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты ранней системной склеродермии. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004.
15. Невская Т.А., Гусева Н.Г., Раденска-Лоповок С.Г., Сперанский А.И. Т-клеточные иммунные нарушения при ранней системной склеродермии. Науч-практич ревматол 2006;4:35–43.
16. Невская Т.А., Новиков А.А., Александрова Е.Н. и др. Клиническое значение высокочувствительного С-реактивного белка при системной склеродермии. На-

уч-практич ревматол 2007;4:10–7.
17. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз. Науч-практич ревматол 2007;1:39–45.
18. Avouac J., Fransen J., Walker U. et al. Preliminary criteria for the veryearly diagnosis of systemic sclerosis: results of Delphi Consensuns Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. Ann Rheum Dis 2011;70:476–81.
19. Diaconu D., Fransen J., Vonk M.C. et al. Disease activity criteria for patients with early systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2009; 68:275.
20. Minier T., Nagy Z., Z.Balint et al. Constract validity evaluation of the European Scleroderma Study Group activity Index and investigation of possible new disease activity markers in systemic sclerosis. Rheumatology 2010;49:1133–1
21. Vettori S., Cuomo G., Abignano G. et al. Impact of the European Scleroderma study group activity index on survival of systemic sclerosis patients from a sungle Italian center. Clin Exp Rheum 2010. I Systemic Sclerosis World Congress. Abstr., p. 10.
22. Avouac J., Meune Ch., Ruiz B. et al. Angiogenic biomarkers predict the occurence of digital ulcers in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2012;71:394–9.

Лечение невоспалительной боли в практике ревматолога

Н.В. Чичасова

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

В статье приводятся данные о различных подходах к аналгезии в зависимости от механизма формирования боли. Препарат прегабалин (лирика) продемонстрировал быстрое развитие анальгетического эффекта при различных видах невоспалительной боли – нейропатической боли, боли при синдроме фибромиалгии. Отмечены дозозависимость эффекта прегабалина, его удовлетворительная переносимость.

Ключевые слова: *синдром нейропатической боли, полинейропатия, в том числе диабетическая и постгерпетическая, гипералгезия, комплексный региональный болевой синдром, фибромиалгия, прегабалин.*
Контакты*: Наталия Владимировна Чичасова* ***kafedrarheum@yandex.ru***

Treatment for non-inflammatory pain in a rheumatologist's practice

N.V. Chichasova

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

The paper presents data on different approaches to analgesia in relation to the mechanism of pain. Pregabalin (lyrica) has demonstrated a rapid development of an analgesic effect in different types of non-inflammatory pain: neuropathic pain, pain in fibromyalgia syndrome. The dose-dependent effect of pregabalin and its satisfactory tolerance are noted.

Key words: *neuropathic pain syndrome, polyneuropathy, including diabetic and postherpetic one, hyperalgesia, complex regional pain syndrome, fibromyalgia, pregabalin.*
Contact*: Natalia Vladimirovna Chichasova* ***kafedrarheum@yandex.ru***

Частота боли в области опорно-двигательного аппарата чрезвычайно велика. Примерно 20–45% населения в различные периоды жизни страдают болезнями, связанными с воспалительными или невоспалительными процессами в позвоночнике, суставах или периартикулярных тканях [1]. Чаще всего боль в периферических суставах обусловлена воспалением в синовиальной оболочке суставов вследствие гиперпродукции большого количества провоспалительных агентов, модуляции функции иммунокомпетентных клеток и их пролиферации, деструктивного действия протеаз. Поэтому наиболее часто для купирования боли в опорно-двигательном аппарате используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако боль при ревматических заболеваниях может иметь различный генез, что требует дифференциального подхода к ее диагностике и соответственно к выбору фармакологического средства. Кроме того, существуют синдромы, симулирующие ревматические заболевания.

По механизму развития боль можно разделить на ноцицептивную, нейропатическую, центральную (альгодисфункция).

Известно, что при развитии воспаления появляется боль, обусловленная ноцицептивным механизмом (рис. 1). Ноцицептивной называют боль, возникающую в результате действия какого-либо фактора (механическая травма, ожог, воспаление и т. д.) на периферические болевые рецепторы при интактности всех отделов нервной системы. Однако у больных остеоартрозом, артритами боль может быть связана не с воспалением, а с повреждением нервов. В таких случаях развивается нейропатическая боль (НБ) как следствие органического поражения различных отделов нервной системы, участвующих в контроле боли [2]. Дифференцировать эти два типа боли важно прежде всего с практической точки зрения. Если в лечении ноцицептивной боли эффективны простые, комбинированные анальгетики, НПВП, то при НБ указанные средства малоэффективны или неэффектив-

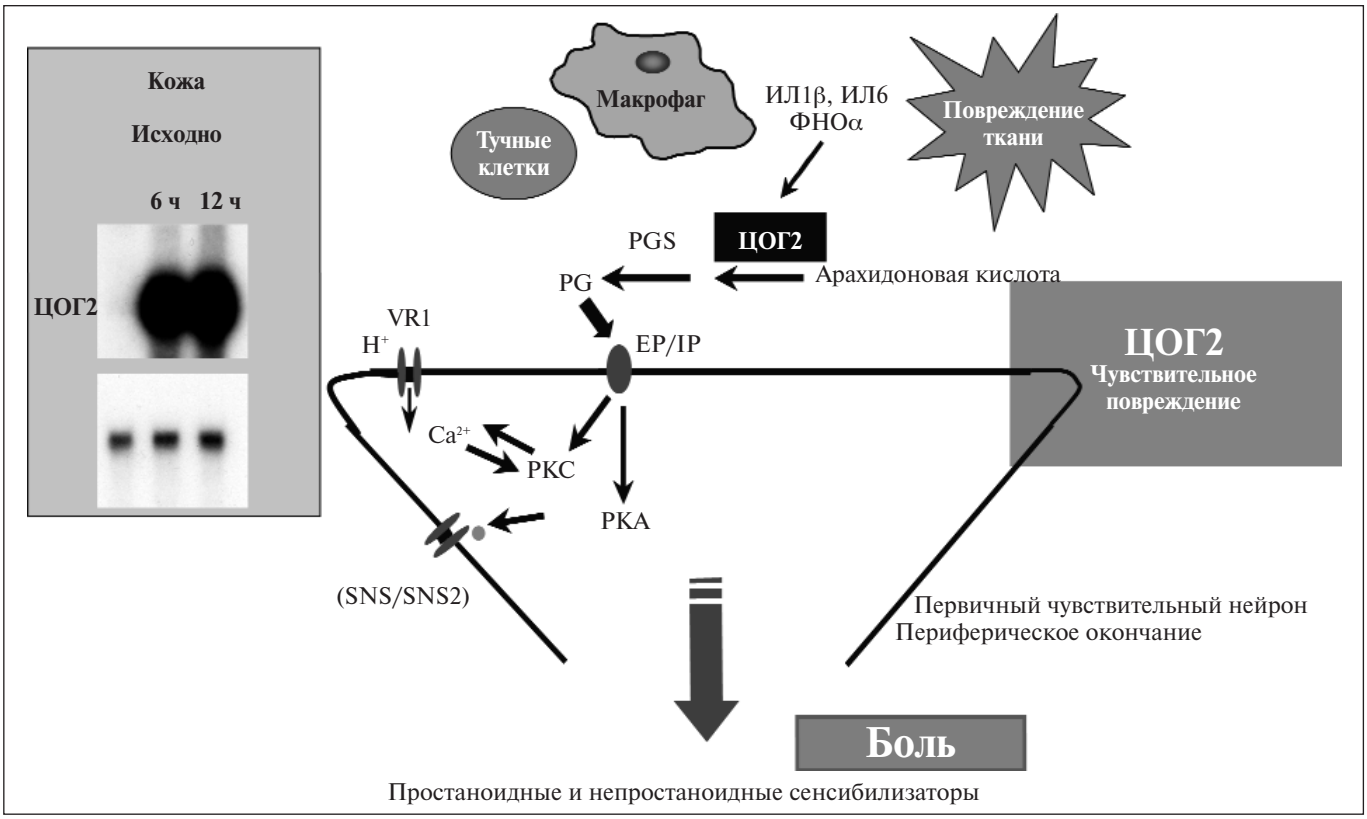


Рис. 1. *Развитие ноцицептивной боли. PG – простагландин; VR1 – ванниллоидный рецептор типа 1; PKC, PKA – протеинкиназы; EP/IP – простагландиновые рецпторы; SNS/SNS2 – сенсорные нейроспецифичные каналы*

ны. Как видно из рис. 2, при повреждении периферических нервов не происходит индукция ЦОГ2, подавление которой при воспалении определяет эффективность НПВП, простых и опиоидных анальгетиков.

Нейропатические болевые синдромы:

• ***периферическая НБ***

диабетическая полинейропатия;
алкогольная полинейропатия;
острая и хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия;
алиментарно-обусловленные полинейропатии;
идиопатическая сенсорная нейропатия;
компрессия или инфильтрация нерва опухолью;
фантомные боли;
постгерпетическая невралгия;
тригеминальная невралгия;
ВИЧ-обусловленные сенсорные нейропатии;
туннельные нейропатии;
радикулопатии (шейные, пояснично-крестцовые);
боль после мастэктомии;
пострадиационная плексопатия;
комплексный региональный болевой синдром (КРБС);

• ***центральная НБ***

компрессионная миелопатия при стенозе спинномозгового канала;
пострадиационная миелопатия;
сосудистая миелопатия;
ВИЧ-обусловленная миелопатия;
травма спинного мозга;
постинсультная боль;
боль при рассеянном склерозе;
боль при болезни Паркинсона;
сирингомиелия;
латеральный инсульт ствола мозга.

Наиболее часто встречающимися видами НБ являются диабетическая полинейропатия, постгерпетическая невралгия, КРБС и центральная постинсультная боль (периферическая НБ). Ревматологи сталкиваются с НБ при развитии туннельных синдромов (рис. 3). Врачи не всегда вовремя распознают состояния, которые до недавнего времени обозначали различными терминами, такими как «рефлекторная симпатическая дистрофия», «альгодистрофия», «каузалгия», «атрофия Sudeck», «преходящий остеопороз», «острая атрофия кости» или (наиболее распространенный термин) «синдром плечо – кисть». В 1995 г. эти нарушения были объединены в КРБС [3]. Этот синдром характеризуется стадийным течением: в 1-й стадии пациент испытывает боль в конечности по известной или неизвестной причине: жгучую или пульсирующую боль, диффузную ноющую боль, чувствительность к давлению или холоду и локальный отек. Для 2-й стадии характерны прогрессирующий отек мягких тканей, уплотнение кожи и мягких тканей, мышечная атрофия и шелушение кожи (рис. 4). Симптомы 2-й стадии КРБС обычно длятся от 3 до 6 мес. В более поздних стадиях наблюдаются ограничение подвижности, развитие синдрома плечо – кисть, контрактура пальцев, восковидные трофические изменения кожи, ломкость заостренных ногтей (см. рис. 4). В 3-й стадии рентгенологически выявляется выраженная деминерализация костей (см. рис. 4).

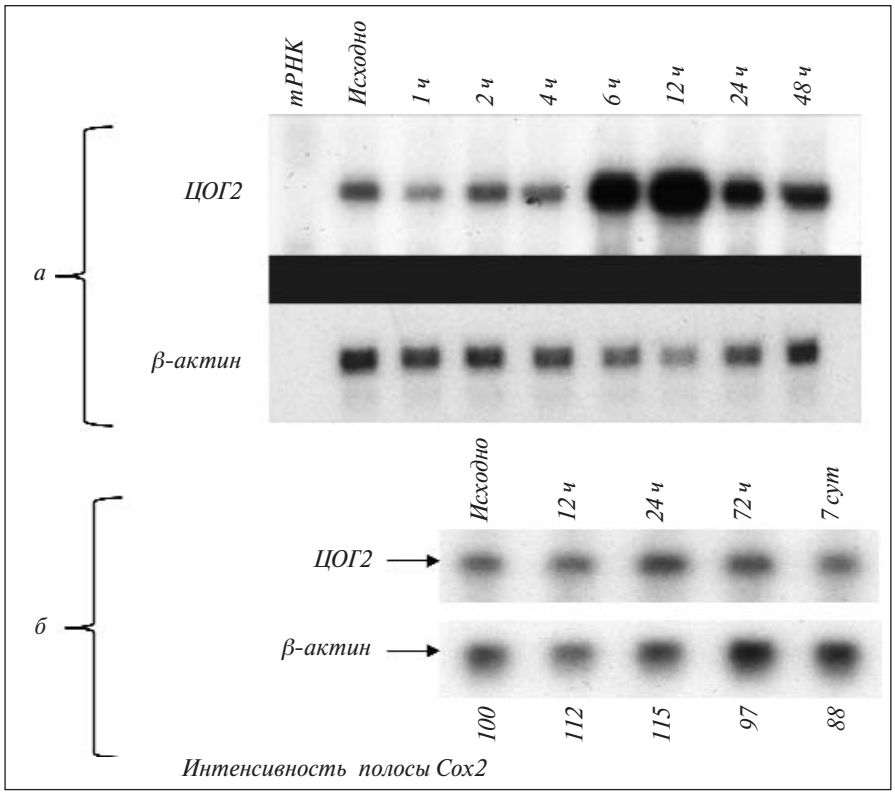


Рис. 2. *Индукция ЦОГ2 в спинальной хорде при воспалении (а) и повреждении периферических нервов (б)*

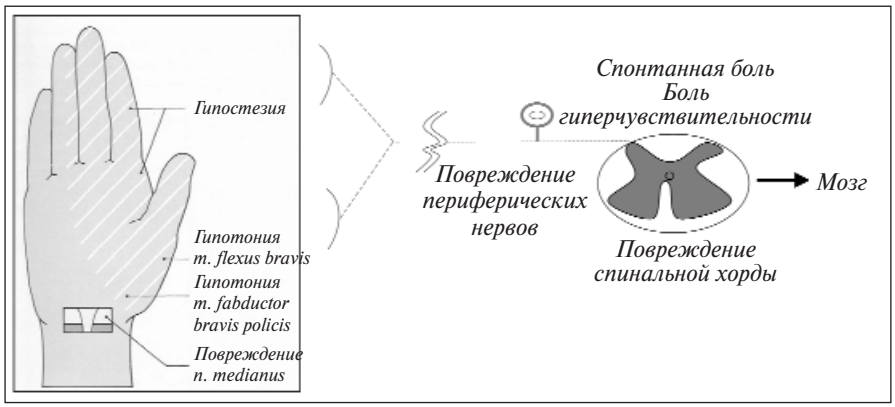


Рис. 3. *НБ при туннельных синдромах*

НБ представлена двумя основными компонентами: спонтанной (стимулонезависимой) болью и вызванной (стимулозависимой) гипералгезией. Симпатически независимая боль развивается в результате повреждения периферического нерва, как правило, носит стреляющий, ланцинирующий характер и исчезает или значительно регрессирует после местной блокады анестетиком поврежденного периферического нерва или пораженного участка кожи. Симпатически поддерживаемая боль обычно жгучая, может сочетаться с изменением кровотока, терморегуляции и потоотделения, двигательными расстройствами (повышение мышечного тонуса, дистония, усиление физиологического тремора), трофическими изменениями кожи и ее придатков, подкожных тканей, мышц и костей и регрессирует после симпатической блокады, как это происходит при КРБС [3, 4]. Вторым компонентом НБ является гипералгезия. По локализации выделяют первичную и вторичную гипералгезию. Первичная гипералгезия локализуется в зоне иннервации поврежденного нерва или в зоне тканевого повреждения. Вторичная гипералгезия имеет более широкое распространение, выходя далеко за границы тканевого повреждения или зоны иннервации поврежденного нерва [4]. Очень характерным для НБ является феномен аллодинии. Аллодиния – это появление боли в ответ на стимул, который в нормальных условиях не вызывает боль [2].

Для лечения ноцицептивной боли и НБ применяют различные лекарственные средства (табл. 1). Однако многие группы препаратов, представленных в табл. 1, не оправдали себя в большинстве исследований, посвященных терапии НБ. К ним относятся бензодиазепины, миорелаксанты, противоэпилептические средства (карбамазепин, клоназепам, фенитоин, вальпроевая кислота, ламотриджин, топирамат), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Лечение при синдроме НБ предусматривает воздействие на этиологические факторы, являющиеся причиной заболевания, которое сопровождается развитием боли, и лечение собственно болевого синдрома. Однако в настоящее время показано, что лечение должно быть направлено не столько на этиологические факторы, вызывающие заболевание, сопровождающееся НБ, сколько на ее патофизиологические механизмы [5–9]. В Российской Федерации многие годы для лечения НБ с успехом использовался нейронтин (габапентин, Pfizer, США), действующий независимо от этиологии на центральные и периферические механизмы НБ. Появление нового препарата этого ряда – лирики (прегабалин, Pfizer, США) позволяет проводить лечение НБ с большим эффектом и безопасностью, поскольку эти два препарата различаются по механизму действия, фармакокинетике, биодоступности и др. [10].

Прегабалин имеет высокую аффинность к альфа$_2$-дельта-протеину в центральной нервной системе, связывание с которым приводит к уменьшению высвобождения ряда нейротрансмиттеров боли (включая глутамат, норадреналин и субстанцию Р) в перевозбужденных нейронах. Благодаря снижению высвобождения нейротрансмиттеров прегабалин селективно подавляет возбудимость сети нейронов, причем только при патологических состояниях [10, 11]. У прегабалина обнаружены иные, нежели у габапентина, фармакокинетические свойства (табл. 2). В специальных исследованиях

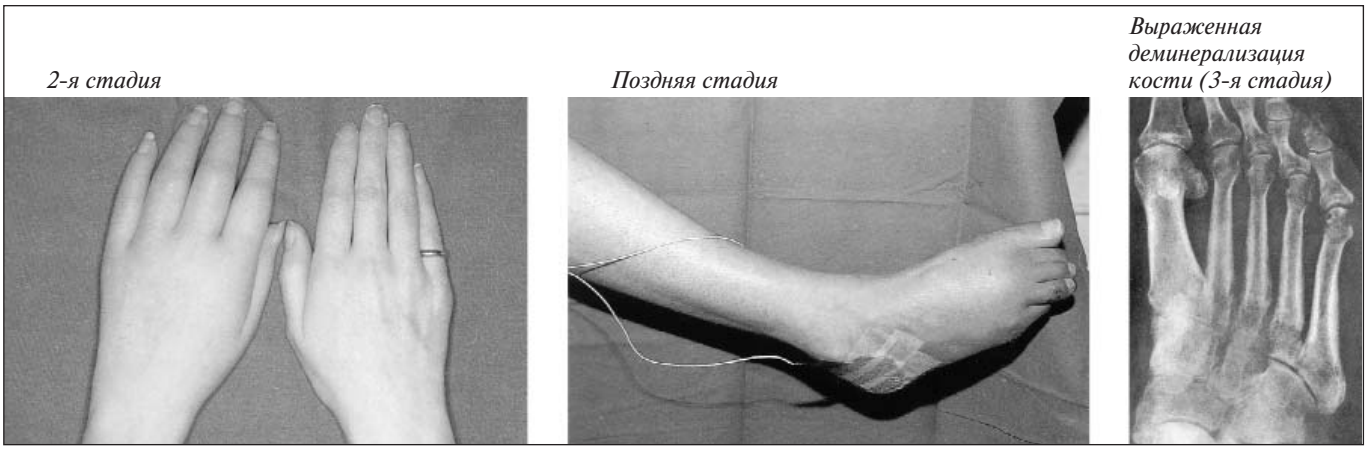


Рис. 4. *КРБС*

прегабалин показал эффективность, идентичную эффективности габапентина, но в существенно более низких дозах [10]. Благодаря этому вероятность побочных реакций на прегабалин значительно ниже в сравнении с габапентином. Одним из объяснений этого является тот факт, что прегабалин характеризуется более высокой биодоступностью (90% против 33–66% у габапентина) и более быстрой абсорбцией (пик концентрации достигается через 1 ч). Кроме того, в отличие от габапентина прегабалин имеет линейную зависимость концентрации в плазме от дозы. Это не свойственно габапентину, пик концентрации которого наступает через 3–4 ч, и, что более важно, зависимость концентрации от дозы препарата носит нелинейный характер. В работе D. Wesche и H. Bockcrader, посвященной изучению зависимости эффективности лечения от концентрации препарата в плазме, прегабалин был в 2,5 раза более эффективен, чем габапентин [10]. Основными особенностями лирики являются высокая эффективность и безопасность, быстрое начало действия, четкий дозозависимый эффект и отсутствие значимых фармакокинетических межлекарственных взаимодействий.

Следует отметить, что прегабалин (лирика) обеспечивает быстрое (в пределах 1 нед) и стойкое облегчение боли, а также способствует значительному уменьшению нарушений сна.

Таблица **1**. *Противоболевые средства*

Ноцицептивная боль	НБ
НПВП	Антидепрессанты
Анальгетики	Антиконвульсанты
Миорелаксанты	Спазмолитики
Локальная анестезия	Адренергические средства
Опиоиды	Анестетики

Эффективность прегабалина при лечении нейрогенной боли у взрослых (диабетическая и постгерпетическая полинейропатия) была продемонстрирована в ходе 9 контролируемых клинических испытаний при приеме препарата 2–3 раза в сутки сроком до 13 нед [12–15]. У 45% пациентов, получавших прегабалин по сравнению с 18% пациентов, получавших плацебо, отмечено улучшение как минимум на 50% по шкале боли. Кроме того, при приеме прегабалина в достоверно большей степени по сравнению с плацебо улучшались сон ($p<0,0001$), качество жизни (по общему счету SF-MPQ, $p<0,01$; по физической шкале SF-36, $p<0,03$), снижалась уто-

Таблица **2**. *Фармакокинетика прегабалина*

Фармакокинетическая характеристика	Клиническая значимость
Быстрое всасывание, C_{max} достигается через 1 ч	Быстро всасывается в кровь
Биодоступность не менее 90%; степень всасывания не зависит от приема пищи	Можно назначать до, во время или после еды
Линейная фармакокинетика зависит от назначаемых доз в диапазоне рекомендуемых Низкая вариабельность индивидуальных особенностей фармакокинетики (менее 20%) Эффект пропорционален дозе	Предсказуемые концентрации прегабалина Отсутствие необходимости в мониторинге концентрации в плазме
Период полувыведения 6,3 ч	Можно назначать 2 или 3 раза в день
Состояние стабильной концентрации достигается через 24–48 ч	Возможна быстрая коррекция дозы
Не связывается с белками Не метаболизируется в печени	Отсутствие лекарственных взаимодействий; отсутствие влияния на цитохром Р-450
Выводится в неизмененном виде с мочой	Необходимо корригировать дозу у пациентов с нарушением функции почек

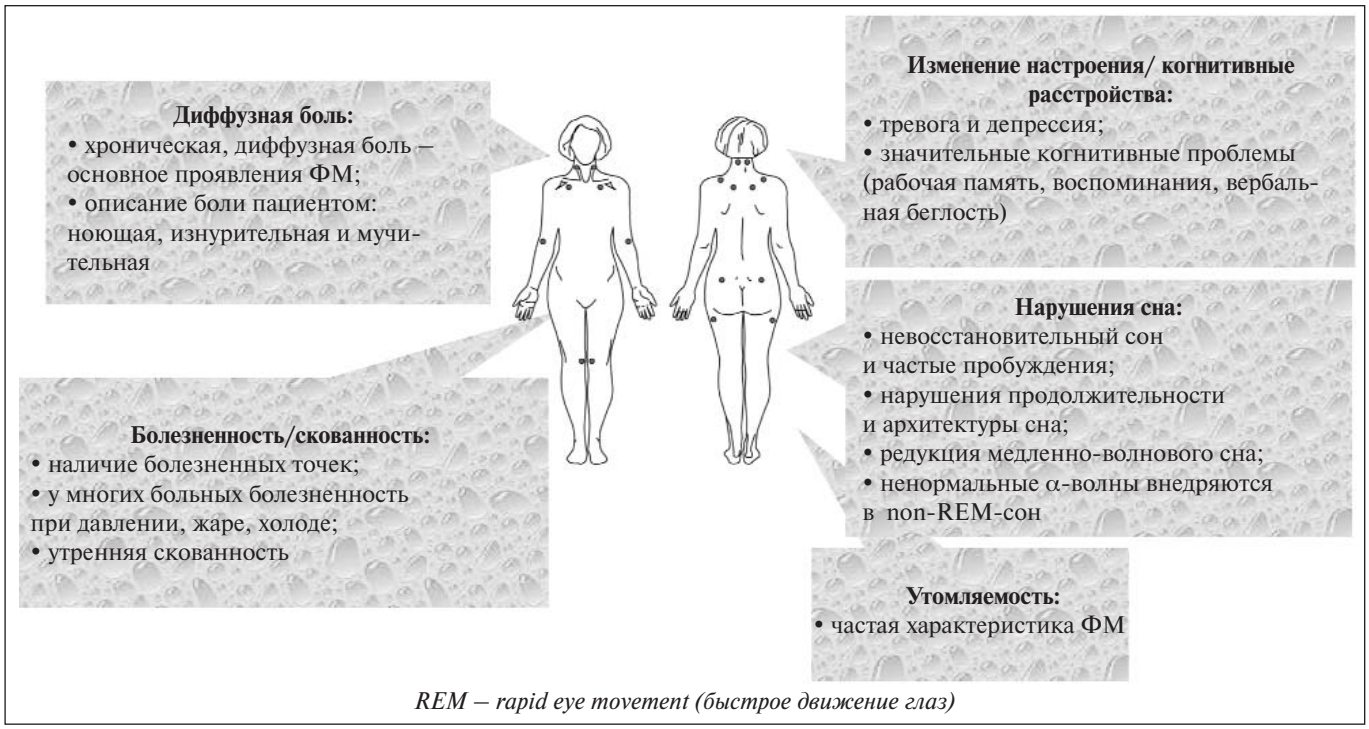


Рис. 5. *Клинические проявления ФМ [25–30]*

мляемость (p<0,03). Уменьшение боли и улучшение сна регистрировались в течение 1-й недели приема прегабалина [12].

Быстрый анальгетический эффект прегабалина, положительное влияние на сон и утомляемость с учетом механизма его действия служат основанием для применения препарата в терапии синдрома фибромиалгии (ФМ; рис. 5). Наличие многогранных механизмов возникновения и хронизации болевого синдрома при ФМ определяет сложность лечения. Известно, что у больных ФМ происходит нарушение центрального механизма модуляции боли (рис. 6) как результат снижения ингибиторного контроля спинальных нейронов (дисфункция нисходящей антиноцицептивной системы). Тоническая природа нисходящей ингибиции предполагает постоянное освобождение нейротрансмиттеров: серотонина, катехоламинов, опиатов. В связи с этим обсуждается концепция нейрогормональных механизмов возникновения боли при ФМ. У пациентов с ФМ обнаружено достоверное снижение уровня серотонина сыворотки по сравнению со здоровыми и пациентами с локальной болью. Другими нейротрансмиттерами, принимающими участие в

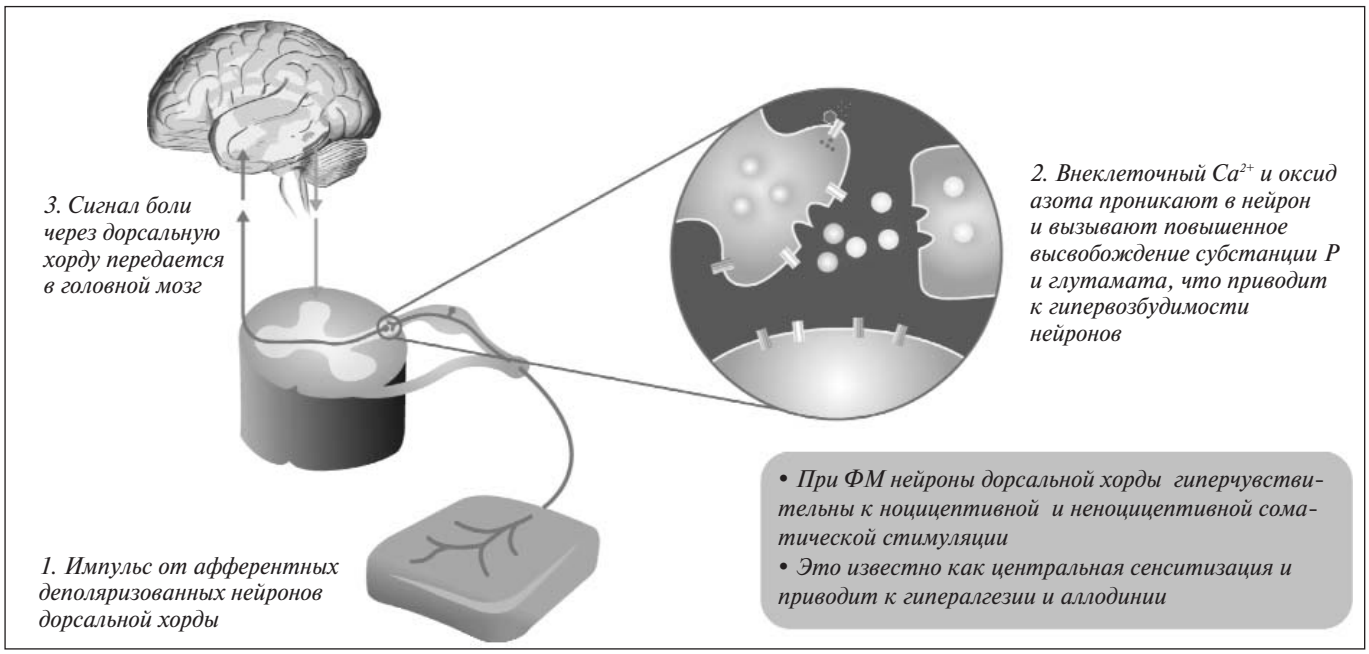


Рис. 6. *Патофизиология ФМ: роль центральной сенситизации [15]*

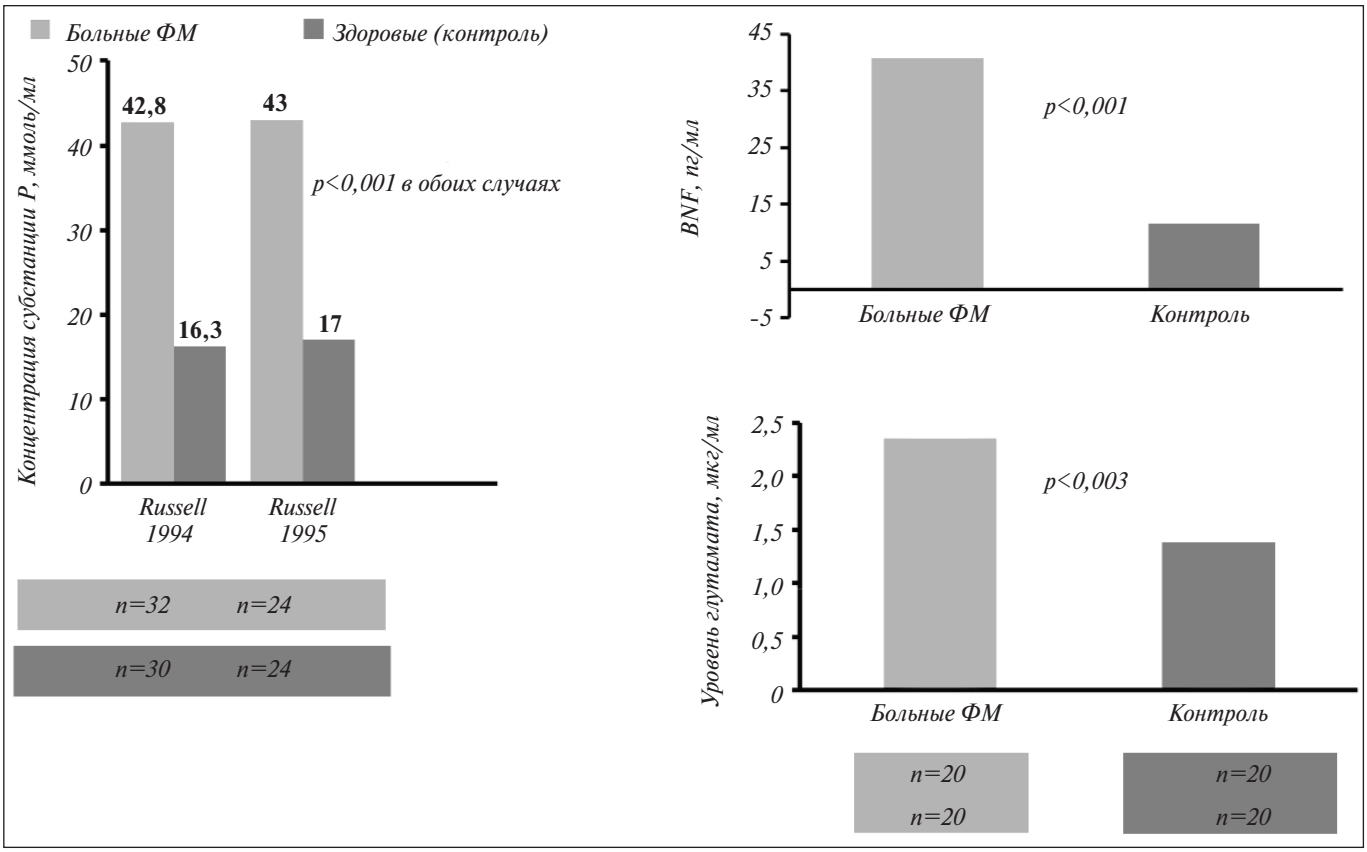


Рис. 7. *Повышение уровня субстанции Р, глутамата и BNF в цереброспинальной жидкости (ЦЖ) у больных ФМ [14, 16]. BNF – мозговой нейротрофический фактор*

модуляции боли, являются субстанция Р и глутамат, уровень которых, по данным ряда исследований, у пациентов с ФМ повышен (рис. 7). Эти нейротрансмитттеры, высвобождаясь в спинном мозге при стимуляции ноцицепторных С-волокон, активируют центральные ноцицептивные пути [13–16]. Магнитно-резонансное исследование подтвердило снижение порогов восприятия боли у пациентов с ФМ по сравнению со здоровыми (рис. 8) [17].

Широкое распространение теории нарушения центральных механизмов модуляции боли послужило основани-

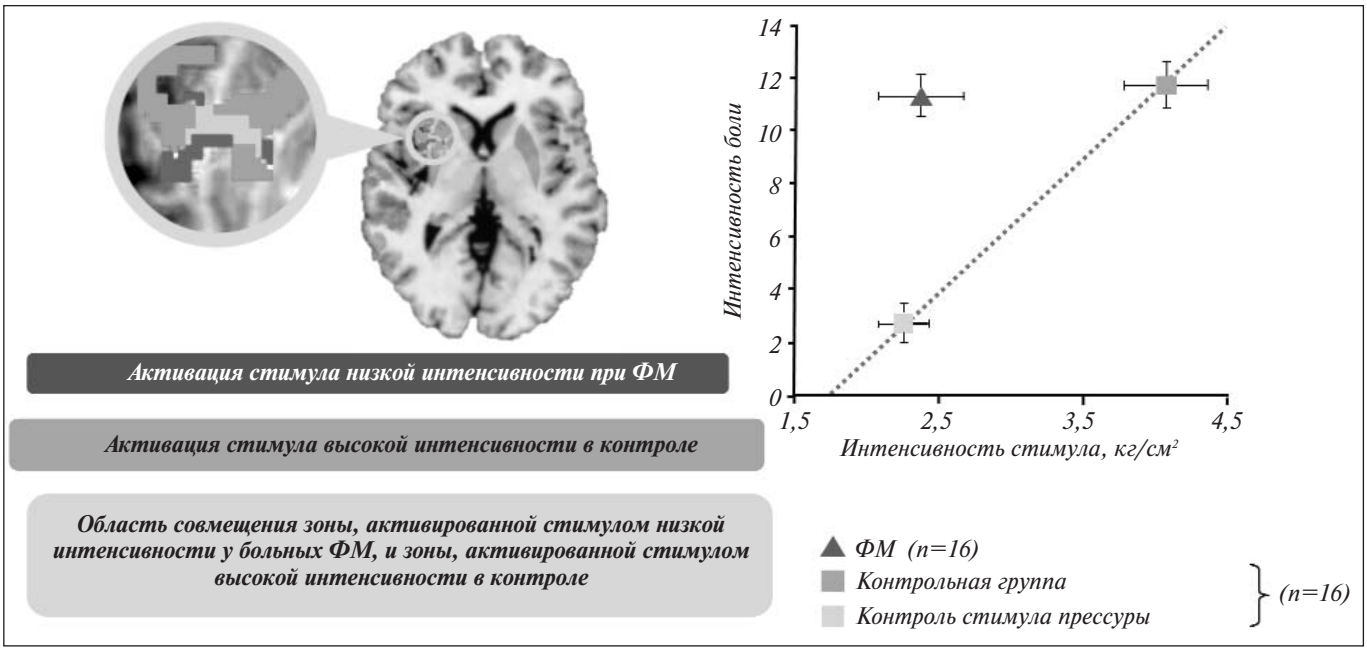


Рис. 8. *Больные ФМ более чувствительны к боли: данные функционального магнитно-резонансного исследования [17]*

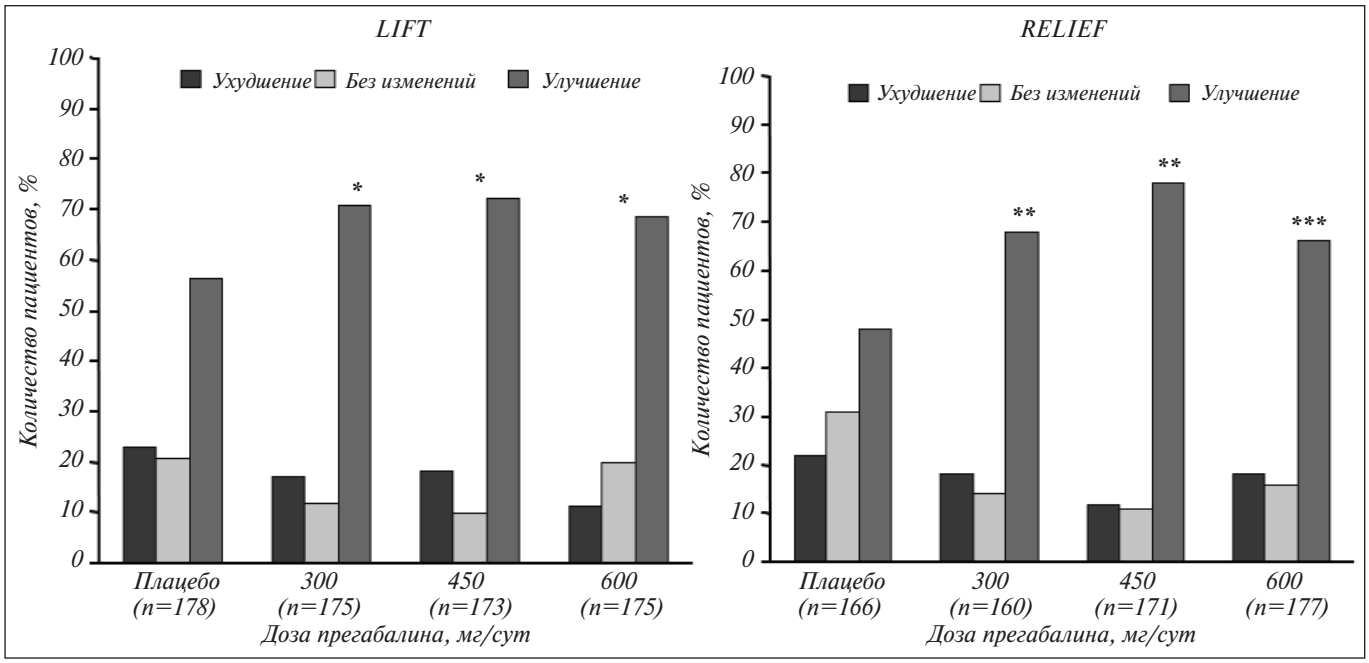


Рис. 9. *Исследования прегабалина (LIFT и RELIEF): самооценка пациентом изменения состояния (по шкале PGIC) [22, 23]. *– p<0,05; **– p<0,01; ***– p<0,001 по сравнению с плацебо. LIFT–13-недельное исследование; RELIEF – 14-недельное исследование*

ем для проведения исследований эффективности препаратов, оказывающих психотропное действие. Большинство психотропных средств, включая трициклические антидепрессанты, циклобензаприн, алпразолам, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, приводили к кратковременному улучшению, и типолептический эффект явно превалировал над анальгетическим [18, 19]. В метаанализ исследований эффективности различных видов фармакотерапии, проведенных до 1999 г., было включено 16 плацебо-контролируемых исследований и 17 исследований, посвященных оценке эффективности применения либо одного препарата, либо перекрестного дизайна [20]. Было показано, что антидепрессанты достоверно уменьшают проявления ФМ (в том числе боль), миорелаксанты достоверно уменьшают симптомы (в том числе количество tender points). Тем не менее достоверное улучшение по сравнению с использованием плацебо было зарегистрировано только в 4 из 16 плацебоконтролируемых исследований.

Исследования эффективности прегабалина (лирика) при ФМ проведены на большом контингенте больных: 4 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) включали 3076 пациентов ФМ [21–24]. Даже в краткосрочном 8-недельном РКИ [21] было установлено, что прегабалин в суточной дозе 450 мг (но не 150–300 мг) приводит к достоверному уменьшению интенсивности боли (по дневнику пациента) уже через 1 нед: у 48% пациентов боль уменьшилась на 30%, а у каждого 3-го – на 50%, в пределах 1 нед отмечалось достоверное улучшение сна (по шкале MOS). К концу исследования произошло улучшение и некоторых показателей качества жизни (по опроснику SF-36) [214].

В 2 более длительных исследованиях (13–14 нед) [22, 23] были подтверждены анальгетическая эффективность терапии прегабалином при ФМ с достоверным уменьшением боли при использовании препарата в дозе 300, 450 и 600 мг/сут и стабильное улучшение показателей самооценки состояния при использовании всех доз (по шкале PGIC; рис. 9), достоверное снижение тяжести ФМ при приеме 450 и 600 мг/сут в одном из этих исследований [23], улучшение качественных и количественных характеристик сна, а также некоторых параметров, предусмотренных опросником для оценки общего состояния здоровья SF-36, при приеме 450 и 600 мг/сут в этом же исследовании [23].

Известно, что даже при анальгетическом эффекте антидепрессантов, миорелаксантов и прочих лекарственных средств добиться длительного сохранения обезболивания после отмены препаратов не удавалось. Сохранение эффекта прегабалина в течение 12 мес при продлении лечения больных ФМ (табл. 3) было продемонстрировано в 32-недельном исследовании FREEDOM [24]. В этом исследовании оценивали устойчивость эффекта у больных, ответивших на терапию прегабалином (300–600 мг/сут) в течение 6 нед, в последующие 6 мес, а также долгосрочный эффект и безопасность этого препарата по его анальгетическому действию, общему самочувствию больных, влиянию на расстройства сна и утомляемость. Было показано, что прегабалин по сравнению с плацебо приводит к достоверно более длительному сохранению анальгетического эффекта, а для улучшения таких показателей, как качество сна и утомляемость, необходимо более длительное лечение (свыше 2–3 мес).

Переносимость препарата, как правило, хорошая. Основные побочные эффекты – головокружение и сонливость – выражены слабо, наблюдаются в начале терапии и проходят при продолжении лечения. У некоторых пациентов отмечается увеличение массы тела (дозозависимый эффект).

Таким образом, прегабалин (лирика) обеспечивает достоверный анальгетический эффект при развитии боли, не обусловленной ЦОГ2-зависимым механизмом. Поскольку большая часть (около 50%) пациентов с НБ – это больные с диабетической полинейропатией, радикулопатией и

Таблица **3**. *Исследование FREEDOM: различия между принимавшими прегабалин, у которых произошло ухудшение состояния по вторичным переменным, и получавшими плацебо по времени ухудшения состояния*

Переменная	Минимальное клинически значимое изменение состояния	Время, в пределах которого у 50% пациентов произошло ухудшение, дни		Значение p логарифмических рангов за период более 6 мес
		плацебо (n=287)	прегабалин (n=279)	
Шкала самооценки состояния	Минимальное улучшение, нет изменений или ухудшение	20	126	<0,001
Опросник для оценки влияния ФМ на самочувствие	Ухудшение на ⩾5 пунктов	14	19	<0,001
Исследование медицинских результатов, нарушения сна	Ухудшение на ⩾8 пунктов	14	42	<0,001
Исследование медицинских результатов, индекс сна	Ухудшение на ⩾8 пунктов	14	42	<0,001
Многоаспектная оценка усталости	Ухудшение на ⩾10 пунктов	27	119	<0,001
Физическая составляющая по опроснику SF-36	Ухудшение на ⩾5 пунктов	15	49	<0,001
Психическая составляющая по опроснику SF-36	Ухудшение на ⩾5 пунктов	14	42	<0,001

постгерпетической невралгией, прегабалин (лирика) увеличивает арсенал средств для терапевтов, как и для неврологов. При этом его переносимость вполне удовлетворительная, даже у больных ФМ. Применение препарата лирика позволяет добиться подавления всех основных проявлений ФМ в короткие сроки (начало эффекта отмечается уже через 1 нед приема) и продолжать эффективную и безопасную терапию в течение длительного времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата. Врач 2002;4:15–9.
2. Данилов А.Б. Нейропатическая боль. М.: Нейромедиа, 2004.
3. Новиков А.В., Яхно Н.Н., Алексеев В.В. Комплексный регионарный болевой синдром при поражении периферических нервов. Клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. Неврол журн 1999;4(5):7–11.
4. Новиков А.В., Солоха О.А. Нейропатическая боль: Обозрение по материалам журнала «The Lancet». Неврол журн 2000;5(1):56–61.
5. Woolf C., Mannion R. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. Lancet 1999;353:1959–64.
6. Argoff C. Postgerpetic neuralgia in management of neuropathic pain syndromes. A supplement to Neurology Reviews. 2000;15–24.
7. Galer B. The Clinical handbook of neuropathic pain. Education program syllabus. American Academy of Neurology 52 Annual Meeting, 2000.
8. Hewitt D. Painful diabetic peripheral neuropathy in management of neuropathic pain syndromes. A supplement to Neurology Reviews 2000;8–14.
9. Pappagallo M. Complex regional pain syndromes in management of neuropathic pain syndromes. A supplement to Neurology Reviews 2000;25–9.
10. Wesche D., Bockbrader H. A pharmacokinetic comparison of pregabalin and gabapentin. http://www.ampainsoc.org/abstract/2005/data/684/index.html
11. Fehrenbacher J.C., Taylor C.P., Vasko M.R. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. Pain 2003;105(1–2):133–41.
12. Rosenstock J., Tuchman M., La Moreaux L., Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2004;110:628–38.
13. Bennett R.M. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. Mayo Clin Proc 1999;74:385–98.
14. Russel I.J., Malkom D., Littman O.B. et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. Arthr Rheum 1994;37:1593–601.
15. Staud R. Biology and therapy of fibromyalgia syndrome. Arthr Res Ther [serial online] 2006;8(208):1–7.
16. Sarchielli P., Manchini M.L., Floridi A. Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome. J Pain 2007;8:737–45.
17. Gracele R., Petzke F., Wolf J.M., Clauw D. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. Arthr Rheum 2002;46:1333–43.
18. Carette S., Bell M.J., Reynolds W.J. et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind clinical trial. Arthr Rheum 1994;37:32–40.
19. Goldenberg D., Mayskiy M., Mossey C. et al. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. Arthr Rheum 1996;39:1852–9.
20. Rossy L.A., Buckelew S.P., Dorr N. et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. Ann Behav Med 1999;21:180–91.
21. Crofford L.J., Rowbotham M.C., Mease P.J. et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome. Arthr Rheum 2005;52:1264–73.
22. Arnold L.M., Russel I.J., Dirl E.W. et.al. A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. Pain 2008;136:792–805.
23. Mease P.J., Russel I.J., Arnold L.M. et.al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. J Rheum 2008;35:3.

24. Crofford L.J., Mease P.J., Simpson S.L. et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6 month double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. Pain 2008;136:419–31.
25. Harding S.M. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. AM J Med Sci 1998;315(6):367–76.
26. Leavitt F., Katz R.S., Golden H.E. et al. Comparison of pain properties in fibromyalgia patients and rheumatoid arthritis patients. Arthr Rheum 1986;29(6):775–81.
27. Roizenblatt S., Moldofsky H., BeneditoSilva A.A. et al. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. Arthr Rheum 2001;44:222–30.
28. Weir P.T., Harlan G.A., Nkoy F.L. et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: A population-based retrospective cohort study based on International Classication of Diseases, 9th Revision codes. J Clin Rheum 2006;12:124–8.
29. Wolfe F., Smythe H.A., Yunus M.B. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. Arthr Rheum 1990;33:160–72.
30. Wolfe F., Ross K., Anderson J. et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthr Rheum 1995;38;19–28.
31. Henriksson K.G. Fibromyalgia – from syndrome to disease. Overview of pathogenetic mechanisms. J Rehabil Med 2003;(Suppl 41):89–94.

Остеонекроз. Часть 2. Клиника и диагностика аваскулярного некроза

В.Г. Барскова, Е.В. Ильиных, А.В. Смирнов, С.А. Владимиров, О.В. Мирович, Л.А. Божьева, Е.Л. Насонов

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

В статье описаны основные клинические проявления остеонекроза (ОН), рассмотрены методы его лучевой диагностики и охарактеризованы изменения в зависимости от стадии процесса. Представлены различные классификации ОН.

Ключевые слова: *остеонекроз, аваскулярный некроз, клинические проявления остеонекроза, стадии остеонекроза, методы диагностики, магнитно-резонансная томография.*
Контакты*: Ильиных Екатерина Валериевна* ***kater1104@yahoo.com***

Osteonecrosis. Part 2. The clinical picture and diagnosis of avascular necrosis

V.G. Barskova, E.V. Ilyinykh, A.V. Smirnov, S.A. Vladimirov, O.V. Mirovich, L.A. Bozhyeva, E.L. Nasonov
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper describes the major clinical manifestations of osteonecrosis (ON), considers methods for its radiodiagnosis, and characterizes changes depending on the stage of ON. Different classifications of this process are presented.

Key words: *osteonecrosis, avascular necrosis, clinical manifestations of osteonecrosis, stages of osteonecrosis, diagnostic methods, magnetic resonance tomography.*
Contact*: Ekaterina Valeriyevna Ilyinykh* ***kater1104@yahoo.com***

Клиника остеонекроза

Клинические проявления остеонекроза (ОН) неспецифичны, практически не зависят от локализации очага некроза и причин, приводящих к его развитию. Клиническая симптоматика асептического некроза (АН) достаточно разнообразна – от бессимптомной, при которой изменения на рентгенограммах являются случайной находкой, до развития выраженных стойких болей в пораженном суставе. Можно выделить общие симптомы всех типов ОН: появление боли, ограничение функции сустава и в последующем атрофия мышц. Наиболее типичным клиническим симптомом является внезапность возникновения боли в суставе без предшествующей травмы. Пациенты могут назвать день, когда впервые появилась сильная боль в суставе. В начале заболевания боль чаще возникает при нагрузке, исчезает после отдыха. При прогрессировании боль становится постоянной, ее интенсивность может постепенно нарастать, особенно при нагрузке [1]. Иногда боль в области пораженного сустава бывает единственной жалобой больного, даже в поздней стадии ОН. Из-за отсутствия специфического, свойственного именно этому поражению признака, безусловно, возникают дифференциально-диагностические трудности. Симптомы ОН очень напоминают проявления артрита при многих ревматических заболеваниях, особенно когда ОН развивается на фоне уже имеющегося заболевания. Чаще приходится наблюдать ОН, развившийся вследствие лечения глюкокортикоидами (ГК), которые нередко назначают в ревматологической практике при системной красной волчанке (СКВ), дерматомиозите, системных васкулитах, а также при трансплантации почек. Иногда АН появляется рано, в самом начале приема ГК, хотя симптомы заболевания могут манифестировать и в более отдаленные периоды болезни. По мнению M. Mont и соавт. [2], АН развива-

ется при накоплении дозы ГК, эквивалентной ⩾2 г преднизолона, в течение 2–3 мес терапии, при этом риск возникновения АН особенно высок в период от 2 до 3 мес. В то же время в исследованиях S. Inoue и соавт. [3] показано отсутствие связи между кумулятивной дозой ГК и развитием АН. Следует отметить, что при СКВ и ревматоидном артрите (РА) АН чаще носит симметричный, двусторонний характер. Таким образом, при лечении таких пациентов необходима настороженность в отношении возможного развития АН.

Наиболее часто очаг АН появляется в головке бедренной кости (АНГБ), в мыщелках бедренной и большеберцовой костей, в головке плечевой кости.

Особенностью боли при АНГБ является ее стойкость, несмотря на проводимое лечение. Боль не сопровождается повышением температуры, припухлостью мягких тканей в области сустава. Движения иногда вызывают дискомфорт, их объем может сохраняться прежним длительное время. В первую очередь наступает ограничение ротации и отведения в тазобедренном суставе. Некоторые больные в остром периоде не могут ни стоять, ни ходить, но в последующем может наступить облегчение, и пациенты возвращаются к обычной активности. Дальнейшее течение болезни бывает различным. Чаще симптомы нарастают, приводя к инвалидизации: появляется ограничение подвижности сустава в сагиттальной плоскости с формированием сгибательно-приводящей контрактуры, развивается хромота при движении из-за укорочения конечности [1, 4]. Практически у всех больных обнаруживается выраженная атрофия мышц бедра. Двустороннее поражение тазобедренных суставов встречается в 50–90% случаев (по данным магнитно-резонансной томографии – МРТ).

Среди клинических симптомов при поражении мыщелков бедренной и большеберцовой кости наиболее типичным является внезапно возникшая боль во внутреннем или наружном отделе коленного сустава без предшествующей травмы. Боль так же, как и при других ОН, может усиливаться ночью или при нагрузке. При осмотре выявляются болезненность при пальпации в проекции пораженного мыщелка, повышение мышечного тонуса и ограничение движений в коленном суставе.

Клинические проявления АН головки плечевой кости аналогичны симптомам при АНГБ: боль при движении, затем в покое, возможны болезненность при пальпации, припухлость мягких тканей в области плеча, в последующем – ограничение функции сустава.

Серповидноклеточная анемия

При серповидноклеточной анемии встречается АНГБ и плечевой костей, проявляющийся мучительной болью и припухлостью мягких тканей вокруг места поражения. Наблюдаются инфаркты легких, селезенки, печени, почек, головного мозга и других органов, тромбозы сосудов печени и капилляров брыжейки, кровоизлияния в сетчатку [5].

Кессонная (декомпрессионная) болезнь

В основе патологических изменений суставов при кессонной болезни лежат ишемия и микрокровоизлияния в синовиальной оболочке и периартикулярных тканях. Боль в конечностях может быть связана с гипоксией мышц, нервов и костей. В тяжелых случаях ишемия костной ткани способна привести к появлению в ней очагов АН (дисбарический ОН), которые чаще бывают двусторонними и в основном наблюдаются в нижних отделах бедра. К типичным проявлениям кессонной болезни относятся выраженные артралгии, оссалгии и миалгии. Нередки повышение температуры тела и нейтрофильный лейкоцитоз в периферической крови. Все эти явления могут сохраняться в течение 7–10 дней и затем полностью купироваться [6–8].

Диагностика остеонекроза

В ранней стадии ОН рентгенологическое исследование обладает низкой чувствительностью. Обычно ОН определяется рентгенологически при значимой резорбции участка некроза, формировании макропереломов и зоны остеосклероза серповидной формы как следствие субхондрального перелома (рис.1). Завершающими признаками явля-

Рис. 1. *Рентгенограмма тазобедренного сустава в прямой проекции. Головка бедренной кости уменьшена в размерах. Суставная поверхность уплощена, имеет неровный контур. Перестройка костной структуры в виде множественных кистовидных просветлений костной ткани, чередующихся с участками остеосклероза. Субхондральное линейное уплотнение головки бедренной кости, отграниченный участок ОН в виде ассимилированной костной ткани. Сужение суставной щели. Небольшой подвывих бедренной кости кверху*

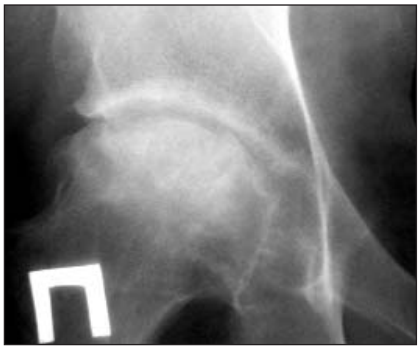


Рис. 2. *Фрагмент рентгенограммы тазобедренного сустава в прямой проекции. ОН головки бедренной кости в стадии фрагментации. В субхондральном отделе головки бедренной кости определяется крупная секвестральная тень – участок уплотнения с зоной перифокального разрежения костной ткани в виде линейного просветления структуры кости. Пролапс некротизированной костной ткани в головке бедренной кости. Псевдорасширение суставной щели на уровне зоны ОН*

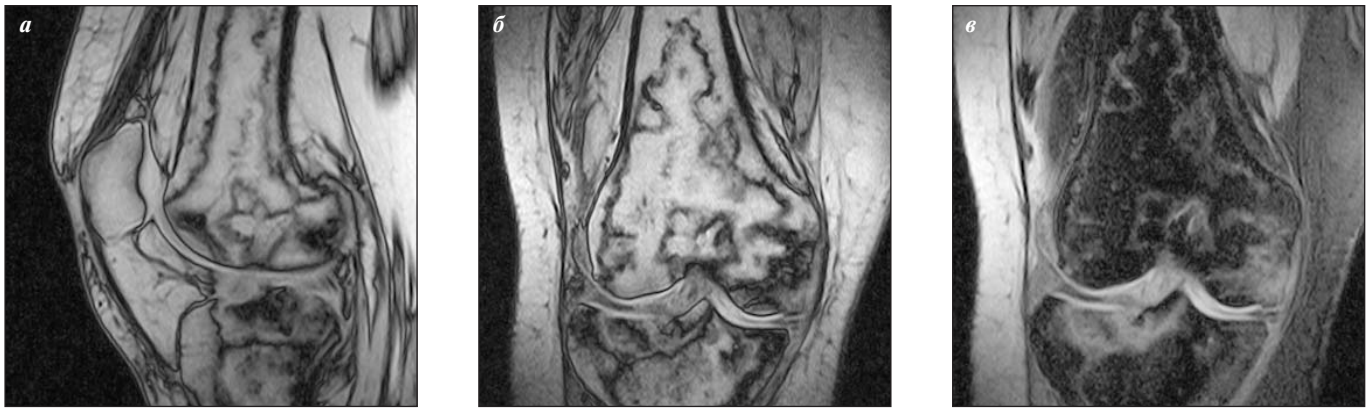


Рис. 3. *Магнитно-резонансные томограммы коленного сустава. Сагиттальная проекция (а); коронарная проекция: Т1-взвешенное изображение (б) и изображение в режиме STIR (в). Отграниченные линией низкоинтенсивного МР-сигнала участки неправильной формы инфаркта костного мозга в метаэпифизах бедренной и большеберцовой костей. Фрагментированный участок ОН в субхондральном отделе латерального мыщелка большеберцовой кости*

ются коллапс головки бедра и формирование вторичного остеоартроза (рис. 2).

В отличие от рентгенологического исследования МРТ считается более чувствительным методом диагностики. M.F. Glickstein и соавт. [9] показали, что чувствительность МРТ составляет 97%, а специфичность – 98% при дифференциации с неизмененным тазобедренным суставом и 91% при проведении дифференциальной диагностики с другими поражениями. Это отличные показатели для метода визуализации. Более того, МРТ-изменения могут предшествовать клинической симптоматике.

МРТ позволяет выявлять все гистологические зоны ОН, описанные D.E. Sweet и Madewell J.E. [10]: центральную зону гибели клеток, окруженную реактивной зоной и включающую в себя зоны ишемии и гиперемии, и зону здоровых клеток.

Центральная зона гибели клеток характеризуется такой же интенсивностью сигнала, как и жировая ткань, однако в поздней стадии из-за фиброза в этой зоне наблюдается сигнал низкой интенсивности. Реактивная зона выглядит как серпантинная линия с двойным контуром: внутренний контур отражает зону ишемии, а наружный – зону гиперемии (рис 3, а–в). D.G. Mitchell и соавт. описывают двойной контур на Т1-взвешенном изображении следующим образом: внутренняя линия имеет МР-сигнал высокой интенсивности, а наружная – низкой. В режиме STIR реактивная зона выглядит как линия с МР-сигналом высокой интенсивности, окружающая зону некроза. Если интенсивность сигнала от различных зон некроза может меняться, то изменения его границ практически не описаны [11, 12]. Зоны аваскулярного ОН обычно располагаются билатерально, но асимметрично. До коллапса может выявляться еще один признак: отек костного мозга на стороне некроза, который захватывает полностью головку и шейку бедра. Часто наблюдается также выпот в полость сустава.

Именно аваскулярный некроз характеризуется специфической картиной при МРТ, другие типы ОН не имеют столь яркой границы. Однако нужно помнить, что такая картина будет видна только до наступления коллапса суставной поверхности и собственно кости. Размер некроза имеет прогностическое значение в отношении коллапса кости: чем больше размер некроза и процент вовлеченной нагружаемой поверхности кости, тем хуже прогноз [12, 13].

Несмотря на высокие чувствительность и специфичность МРТ, N. Sugano и соавт. [14] предложили следующие диагностические критерии аваскулярного ОН:

1) коллапс головки бедра с интактными крышей вертлужной впадины и пространством сустава;

2) склеротический ободок в области головки бедра при интактной в других отделах бедренной кости;

3) «холодные» и «горячие» участки при сканировании кости;

4) МР-сигнал низкого уровня от границы некроза на Т1-взвешанном изображении;

5) положительные результаты биопсии.

Авторы критериев показали, что комбинация 2 из 5 приведенных критериев повышает чувствительность и специфичность диагноза до 99%

Стадии остеонекроза

Был предпринят ряд попыток создания классификации ОН по стадиям с целью оценки результатов лечения и прогноза. Самая ранняя классификация на основании рентгенологических изменений разработана R.P. Ficat и J. Arlet [16]. **В соответствии с этой классификацией выделяют**:

0-ю стадию – предклиническую;

1-ю стадию – предрентгенологическую, клинически проявляющуюся болью в суставе;

2-ю стадию – рентгенологические изменения со склерозом, формированием кист и остеопении, но без коллапса головки бедра;

3-ю стадию – коллапс головки бедра.

Однако использование такой классификации лимитировано высокой меж- и внутрилабораторной вариабельностью [16, 17]. В настоящее время общепризнанной является **международная классификация ОН** [18]. В ней выделено 5 стадий ОН:

0-я стадия – положительные результаты биопсии без МРТ-изменений. Данная стадия выделена умозрительно, так как биопсия в отсутствие МРТ-изменений обычно не проводится;

1-я стадия – изменения выявляются при МРТ, но не обнаруживаются при рентгенографии суставов;

Классификация ОН ARCO

Метод диагностики/ подклассификация/ подсчет	Стадия 0	I	II	III	IV
Рентгенография	Б/и	Б/и	Склероз, остеолиз, очаговый остеопороз	Симптом «полумесяца», «серпа», субхондральный перелом	Коллапс, сужение суставной щели
КТ	Б/и	Б/и	Симптом «звездочки», склероз	Субхондральный перелом	Коллапс, сужение суставной щели
Сканирование кости	Б/и	«Холодные» точки	«Холодные» точки в «горячих» точках	«Горячие» точки в «горячих» точках	«Горячие» точки
МРТ	Б/и	Отек костного мозга	ОН, реактивная зона	Субхондральный перелом	Коллапс, сужение суставной щели
Подклассификация	Нет	Медиальная, центральная, латеральная	–	–	Нет
Подсчет	Нет	Вовлеченная область: минимальная <15% умеренная 15–30% выраженная >30%	Длина «полумесяца»: A <15% B 15–30% C >30%	Коллапс поверхности купола головки: A <15% B 15–30% C >30%	Нет

Примечание. Б/и – без специфических изменений. КТ – компьютерная томография.

2-я стадия – определяются изменения при рентгенографии суставов;

3-я стадия – имеется характерный признак «серпа», или субхондрального перелома;

4-я стадия – сплющенная суставная поверхность и дегенеративные изменения в суставе.

В **классификации M.E. Steinberg и U. Penn** в дополнение к международной классификации несколько расширена характеристика стадий ОН: 1-я и 3-я стадии дополнены такими признаками, как распространенность и локализация процесса, которые считаются прогностическими.

0-я стадия – нормальная картина или изменения при рентгенографии не диагностируются, при МРТ и сканировании патология также не выявляется;

1-я стадия – нормальная рентгенологическая картина, но изменения обнаруживаются при МРТ и сканировании;

2-я стадия – при рентгенографии определяются кисты или склероз;

3-я стадия – выявляется признак «серпа» («полумесяца»);

4-я стадия – видно сплющивание головки бедра;

5-я стадия – уменьшение суставной щели с (без) ацетабулярным компонентом;

6-я стадия – значительные дегенеративные изменения.

Размер поражения: A <15%, B – от 15 до 30%, C >30% [19].

Наконец, **классификация ARCO** (Association Research Circulation Osseous) включает в себя также 4 стадии, но учитывает диагностические находки, локализацию и протяженность ОН. Классификация представлена в таблице [20–22].

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А. Остеонекроз тазобедренного сустава. Cons med 2003;5: 8.
2. Mont M., Jones L., Hungerford D. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: Ten years later. J Bone Joint Surg Am 2006;88:1117–32.
3. Inoue S., Horii M., Asano T. et al. Risk factors for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation. J Orthop Sci 2003;8:751–6.
4. Yamamoto T. Subchondral insufficiency fractures of the femoral head. Clin orthoped surg 2012;4:173–80.
5. Da Silva Jr G.B., Daher E.F., da Rocha F.A. Osteoarticular involvement in sickle cell disease. Rev Bras Hematol Hemoter 2012;34(2):156–64.
6. James C.C.M. Late bone lesions in Caisson disease: three cases in submarine personnel. Lancet 1945;2:6–8.
7. Aseptic bone necrosis in commercial divers. A report from the decompression sickness central registry and radiological panel. Lancet 1981:384–8.
8. Bolte H., Koch A., Tetzlaff K. et al. Detection of dysbaric osteonecrosis in military divers using magnetic resonance imaging. Eur Radiol 2005;15:368–75.
9. Glickstein M.F., Burk D.L., Shiebler M.L. et al. Avascular necrosis versus orther diseases of the hip: sensitivity of MR imaging. Radiology1988; 169:213–5.
10. Sweet D.E., Madewell J.E. Osteonecrosis pathogenesis. In: Diagnosis of bone and joint disorders. D.K. Resnick (ed.). Philadelphia:Saunders, 1994;3445–94.
11. Yamamoto T., di Carlo E.F., Bullough P.G. The prevalence and clinicopathological appearance of extension of osteonecrosis in the femoral head. J Bone Joint Surg Br 1999;81:328–32.
12. Shimizu K., Moriya H., Akita T. et al. Prediction of collapse with magnetic resonance imaging of avascular necrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am 1994;76:215–23.
13. Sugano N., Takaoka K., Ohzono K. et al. Prognostication of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Significance of location and size of the necrotic lesion. Clin Orthop Relat Res 1994;(303):155–64.
14. Sugano N., Kubo T., Takaoka K. et al. Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, A multicentre study. J Bone Joint Surg Br 1999;81(4):590–5.
15. Ficat R.P., Arlet J. Functional investigation of bone under normal conditions. In: Ischemia and necrosis of bone. Hungerford D.S. (ed.). Baltimore: Williams and Wilkins, 1980;29–52.
16. Kay R.M., Lieberman J.R., Dorey F.J., Seeger L.L. Inter- and intraobserver variation in staging patients with proven avascular necrosis of the hip. Clin Orthop

1994;307:124–9.
17. Smith S.W., Meyer R.A., Connor P.M. et al. Interobserver reliability and intraobserver variability of the modified Ficat classification system of osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br 1996;78:1702–6.
18. Mont M.A., Hungerford D.S. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am 1995;77(3):459–74.
19. Huang G.S., Chan W.P., Chang Y.C. et al. MR imaging of bone marrow edema and joint effusion in patients with osteonecrosis of the femoral head: relationship to pain. AJR 2003;181(2):545–9.
20. Mitchell D.G., Kressel H.Y., Arger P.H. et al. Avascular necrosis of the femoral head: morphologic assessment by MR imaging, with CT correlation. Radiology 1986;161:739–42.
21. Mitchell D.G., Steinberg M.E., Dalinka M.K. et al. Magnetic resonance imaging of the ischemic hip. Altera- tions within the osteonecrotic, viable, and reactive zones. Clin Orthop Relat Res 1989; 244:60–77.
22. Hofmann S., Kramer J., Plenk H. Osteonecrosis of the hip in adults. Orthopade 2005;34:171–83.

Боль в области тазобедренного сустава

Ю.А. Олюнин
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Патологические изменения, которые развиваются в области тазобедренных суставов (ТБС), имеют различное происхождение и механизмы развития, но основным их проявлением является боль. Точно установить природу такой боли зачастую не удается. В англоязычной медицинской литературе подобные нарушения в настоящее время классифицируются как болевой синдром большого вертела (БСБВ). Его основные признаки – хроническая боль и локальная болезненность при пальпации в области наружного отдела ТБС. Развитие БСБВ может быть связано с воспалением синовиальных сумок, расположенных в области большого вертела, а также тендинитом, разрывами мышц, синдромом подвздошно-большеберцового тракта и другими локальными изменениями окружающих тканей или системными заболеваниями, поэтому БСБВ можно охарактеризовать как региональный болевой синдром, который часто имитирует боль, индуцированную различными болезнями, включая миофасциальный болевой синдром, остеоартроз, болезни позвоночника и др.

Ключевые слова: *болевой синдром большого вертела, вертельный бурсит, тазобедренный сустав, синовиальная сумка, тендинит.*
Контакты*: Юрий Александрович Олюнин* ***yuryaolyunin@yandex.ru***

Pain in the hip joint
Yu.A. Olyunin
Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Pathological changes that develop in the hip joints (HJ) have different origins and mechanisms of development, but their main manifestation is pain. The nature of this pain cannot be well established on frequent occasions. The English-language medical literature currently classifies such disorders as greater trochanter pain syndrome (GTPS). Its major signs are chronic pain and local palpatory tenderness in the outer part of HJ. The development of GTPS may be associated with inflammation of the synovial bursae situated in the greater tronchanter, as well as with tendinitis, myorrhexis, iliotibial band syndrome, and other local changes in the adjacent tissues or with systemic diseases. So GTPS may be characterized as regional pain syndrome that frequently mimics pain induced by different diseases, including myofascial pain syndrome, osteoarthrosis, spinal diseases, etc.

Key words: *greater trochanter pain syndrome, trochanteric bursitis, hip joint, synovial bursa, tendinitis.*
Contact*: Yuri Aleksandrovich Olyunin* ***yuryaolyunin@yandex.ru***

Тазобедренные суставы (ТБС) и мышцы тазового пояса играют ключевую роль в обеспечении повседневной физической активности человека. Патологические изменения, которые развиваются в этой области, могут стать причиной функциональной недостаточности и существенного ухудшения качества жизни. Эти заболевания имеют различное происхождение и механизмы развития, но все они сопровождаются болью в области ТБС. Точно установить природу такой боли зачастую не удается. В англоязычной медицинской литературе такие изменения в настоящее время классифицируются как болевой синдром большого вертела (БСБВ). Его основными признаками являются хроническая боль и локальная болезненность при пальпации в области наружного отдела ТБС.

Ранее такие нарушения принято было обозначать как вертельный бурсит (ВБ) [1]. Считается, что термин БСБВ более корректно отражает характер имеющейся патологии, поскольку боль и болезненность при пальпации в области большого вертела, ягодицы или латерального отдела бедра могут быть обусловлены не только бурситом, но и другими причинами, включая тендинит, разрывы мышц, синдром подвздошно-большеберцового тракта (ПББТ), системные заболевания или локальные изменения окружающих тканей [2]. Поэтому БСБВ можно охарактеризовать как региональный болевой синдром, который часто имитирует боль, индуцированную различными заболеваниями, включая миофасциальный болевой синдром, остеоартроз (ОА), болезни позвоночника и др.

Боль в области ТБС может возникать в любом возрасте, но чаще всего встречается между четвертой и пятой декадами жизни [3]. N.A. Segal и соавт. при обследовании около 3000 пациентов в возрасте от 50 до 79 лет наблюдали односторонний БСБВ у 15% женщин и 6,6% мужчин, двусторонний соответственно у 8,5 и 1,9% [4]. При обследовании популяции в возрасте 60 лет и старше в 10–20% случаев отме-

чалась боль в области ТБС, продолжавшаяся большую часть дней в течение предшествующих 6 нед [5]. В медицинских учреждениях первичного звена частота боли в области ТБС составляет 1,8 на 1000 больных в год [6]. Судя по всему, наличие боли в нижней части спины (БНЧС) является фактором, предрасполагающим к появлению боли в области ТБС. Частота БСБВ у взрослых пациентов с БНЧС варьирует от 20 до 35% [2, 4, 7]. Она также повышена у больных с ОА, поражением ПББТ и ожирением. Кроме того, заболевания, которые предрасполагают к развитию БСБВ, могут также симулировать его симптоматику (табл. 1) [3, 7].

При ретроспективном анализе 247 больных, которые были направлены в спинальный ортопедический центр по поводу БНЧС, было установлено, что 62,7% пациентов с БСБВ ранее были обследованы в связи с подозрением на корешковую симптоматику [2]. При обследовании 100 больных ревматоидным артритом (РА) у 15% из них был обнаружен ВБ [8]. D. Schapira и соавт. [9] у 91,6% больных, которым был установлен диагноз ВБ, выявили ассоциированные с ним заболевания, такие как РА, ОА, дегенеративные изменения позвоночника. Более высокая частота БСБВ у женщин может быть обусловлена нарушениями биомеханики, которые связаны с особенностями размера, формы и ориентации таза. Ожирение может благоприятствовать развитию БСБВ в результате ассоциации с БНЧС и повышения нагрузки на ТБС.

Причины возникновения болевого синдрома большого вертела

Расположенные в области большого вертела синовиальные сумки (СС) облегчают скольжение прикрепляющихся здесь сухожилий. Причиной развития ВБ могут быть чрезмерная физическая нагрузка, повреждение этой области, полученное в результате травмы, а также системный воспалительный процесс, связанный с такими заболеваниями, как РА или ревматическая полимиалгия [3, 10]. Однако диагноз ВБ зачастую устанавливается по ошибке. При магнитно-резонансной томографии только у 2 из 24 больных с болью и болезненностью при пальпации в области наружного отдела ТБС были обнаружены явления бурсита [11]. В то же время изменения средней ягодичной мышцы были зафиксированы почти у всех пациентов этой группы. В небольшом исследовании, в которое было включено 5 больных, направленных на протезирование ТБС, при морфологическом исследовании вертельных СС не выявлено различий между 2 пациентами, имевшими клинические признаки БСБВ, и 3 пациентами, не имевшими таких признаков [12].

Средняя и малая ягодичные мышцы играют основную роль в отведении бедра, и их поражение может провоцировать возникновение клинической симптоматики БСБВ. Основная часть сухожилия средней ягодичной мышцы прикрепляется к задневерхнему отделу большого вертела, а латеральная часть – к его латеральному отделу. Сухожилие малой ягодичной мышцы прикрепляется к переднему отделу большого вертела. Повреждение этих структур в результате избыточной нагрузки и микротравматизации, а также возникающие здесь воспалительные изменения сопровождаются клиническими признаками БСБВ. Такие нарушения могут быть обусловлены стереотипной спортивной или профессиональной нагрузкой, депонированием кристаллов, а также инфекционным процессом, в частности туберкулезом [4, 13]. При обследовании больного с БСБВ всегда следует помнить о возможности таких тяжелых нарушений, как перелом шейки бедренной кости и аваскулярный некроз головки бедра, особенно при наличии в анамнезе травмы или другого соответствующего фактора риска [14, 15].

Таблица **1**. *Нарушения, ассоциированные с БСБВ*

Коксит
РА
ОА
БНЧС
Корешковый синдром
Несоответствие длины ног
Ожирение
Фибромиалгия
Синдром ПББТ
Состояние после протезирования тазобедренного сустава
Состояние после ампутации нижней конечности
Плоскостопие

Анатомия

Обычно изменения возникают в местах прикрепления сухожилий к большому вертелу, после чего в патологический процесс вовлекается смежная СС. Расположенные в области большого вертела СС представляют собой непостоянные образования, но три из них встречаются у большинства людей. Эти СС облегчают скольжение ягодичных мышц, ПББТ и мышцы, натягивающей широкую фасцию бедра. Маленькая СС малой ягодичной мышцы лежит выше и кпереди от большого вертела. СС большой и средней ягодичных мышц имеют более крупные размеры. СС большой ягодичной мышцы находится кнаружи от большого вертела между сухожилиями средней и большой ягодичной мышцы. Это самая крупная вертельная СС. Ее воспаление считают наиболее частой причиной БСБВ.

T. Dunn и соавт. [16] при анатомическом исследовании области большого вертела обнаружили СС большой ягодичной мышцы в 13 из 16 случаев. В каждом из этих 13 случаев СС большой ягодичной мышцы располагалась на поверхности сухожилий малой, средней ягодиных мышц и боковой широкой мышцы бедра в проекции зоны их прикрепления к латеральной поверхности большого вертела. Эту СС авторы обозначали как глубокую СС большой ягодичной мышцы, или глубокую основную СС, если на этом участке было более 2 СС. В 5 случаях обнаружена как минимум 1 дополнительная СС большой ягодичной мышцы. Эта поверхностная СС имела небольшие размеры и располагалась на поверхности большой ягодичной мышцы, вблизи ее соединения с широкой фасцией бедра. В 2 из 16 случаев была выявлена 1 глубокая и 2 поверхностные СС.

S.J. Woodley и соавт. [17] препарировали 18 тазобедренных суставов и идентифицировали 4 СС, располагавшиеся под большой ягодичной мышцей (глубокую, дополнительную глубокую, поверхностную и ягодично-бедренную). Глубокую СС большой ягодичной мышцы часто называют вертельной СС. Она находится под широкой фасцией бедра и большой ягодичной мышцы и обнаружена в 16 из 18 случаев при анатомическом исследовании. Дополнительная глубокая СС большой ягодичной мышцы находилась позади основной и присутствовала в 6 из 18 случаев. В 8 из 18 образцов кнаружи от глубокой располагалась поверхностная СС большой ягодичной мышцы. Ягодично-бедренная сумка имелась в 17 из 18 образцов, но лишь в 10 случаях она была

связана с большим вертелом. В этих случаях она лежала ниже большого вертела, глубокой и поверхностной СС большой ягодичной мышцы и контактировала с ПББТ в зоне его соединения с волокнами этой мышцы.

Под сухожилием средней ягодичной мышцы на передней поверхности большого вертела выявлено 3 СС. Более крупными из них были передняя СС средней ягодичной мышцы, имевшаяся в 16 из 18 образцов, и СС грушевидной мышцы, выявленная в 15 из 18 случаев. Кроме того, в 4 из 18 образцов имелась дополнительная СС грушевидной мышцы. Передняя СС средней ягодичной мышцы находилась под сухожилием средней ягодичной мышцы кпереди от СС грушевидной мышцы и верхушки большого вертела. СС грушевидной мышцы лежала около места прикрепления ее сухожилия к верхушке большого вертела. Еще 2 СС выявлены под сухожилием малой ягодичной мышцы – основная и дополнительная СС малой ягодичной мышцы. Основная СС малой ягодичной мышцы присутствовала в 15 из 18 образцов при анатомическом исследовании и находилась под передним краем малой ягодичной мышцы в зоне ее прикрепления к переднему отделу большого вертела вблизи его верхушки. Дополнительная СС этой мышцы имелась в 7 из 18 образцов вблизи места прикрепления сухожилия малой ягодичной мышцы к переднебоковому отделу большого вертела. Таким образом, в области большого вертела имеются 3 постоянные и довольно много дополнительных СС. Наличие большого числа непостоянных СС, имеющих вариабельную локализацию, возможность иррадиации боли из других зон, включая ягодицы, паховую область и нижнюю часть спины, существенно затрудняет диагностику и может быть причиной недостаточной эффективности локальной инъекционной терапии.

Клиническая картина и диагностика болевого синдрома большого вертела

БСБВ обычно проявляется стойкой болью в области наружного отдела ТБС и/или ягодиц, которая усиливается, когда больной лежит на стороне поражения, встает, долго стоит, сидит, положив ногу на ногу, поднимается по ступеням или бежит. Для ВБ характерна боль, иррадиирующая вдоль латерального отдела бедра [1]. При пальпации определяется болезненность в области большого вертела [3, 12]. Боль, иррадиирующая в пах или вдоль бедра, может имитировать симптоматику грыжи диска [2]. Иррадиирующие боли могут затруднять диагностику, поскольку локализация ПББТ совпадает со средними поясничными дерматомами. Симптоматика ВБ может напоминать не только корешковую боль, но и боль, иррадиирующую из других структур, включая дугоотростчатые суставы и связки поясничного отдела позвоночника, а также крестцово-подвздошные суставы [18].

Кроме того, нарушение иннервации окружающих структур может сопровождаться нейропатическими симптомами, напоминающими БСБВ. Эти нарушения в ряде случаев связаны с патологией нижнего ягодичного нерва, который иннервирует большую ягодичную мышцу и формируется из вентральных ветвей спинальных нервов L_V-S_{II} и верхнего ягодичного нерва, который образуется из нервных корешков L_{IV}-S_I и иннервирует верхний отдел шейки бедра, мышцу, натягивающую широкую фасцию бедра, среднюю и малую ягодичную мышцы [16]. При проведении дифференциальной диагностики следует также учитывать возможность поражения сухожилий и разрывов средней и малой ягодичных мышц.

Таблица **2**. *Критерии диагностики ВБ*

Боль в наружном отделе тазобедренного сустава
Отчетливая болезненность при пальпации в области большого вертела
Боль при максимальной ротации, отведении или приведении бедра
Боль при отведении бедра при оказании сопротивления
Псевдорадикулопатия – боль, иррадиирующая вниз вдоль латерального отдела бедра
Положительный тест Патрика

При объективном исследовании пациентов с БСБВ выявляется локальная болезненность при пальпации в области заднебокового отдела большого вертела [2]. Обычно она определяется либо в зоне прикрепления сухожилия средней ягодичной мышцы, либо несколько выше, в проекции прикрепления к большому вертелу сухожилия малой ягодичной мышцы. Болезненность может быть обнаружена при выполнении активных движений при оказании сопротивления, обычно при отведении и наружной ротации бедра, иногда – при внутренней ротации. В редких случаях боль возникает при разгибании бедра. В то же время болезненность при разгибании и сгибании бедра может быть связана с поражением ТБС [19]. K.J. Ege Rasmussen и N. Fano разработали критерии диагностики ВБ (табл.2) [20].

Тест Патрика. Больной лежит на спине, пораженная нога согнута, отведена и ротирована кнаружи в ТБС, ее голеностопный сустав помещается на бедро здоровой ноги. Врач кладет одну руку на переднюю верхнюю ость подвздошной кости, а другой рукой давит на пораженную ногу. Тест считается положительным при появлении боли в области ТБС на стороне поражения.

Диагноз может быть подтвержден при наличии первых 2 и 1 из оставшихся критериев.

Дифференциальная диагностика болевого синдрома большого вертела

ОА. Характерна боль при ходьбе, которая может локализоваться в ягодице, паху, по передней поверхности бедра, иррадиировать в коленный сустав или поясничную область, но может быть и строго ограничена областью сустава [21]. В покое боль обычно значительно уменьшается. Отмечаются ограничение подвижности и болезненность при движениях в ТБС, особенно при внутренней и наружной ротации.

Асептический некроз головки бедра. Боль в области ТБС, паха и ягодицы. Заболевание нередко бывает связано с гормональной терапией или злоупотреблением алкоголем. Деформация головки бедра сопровождается ограничением подвижности ТБС. На ранней стадии объем движений может быть нормальным. Характерные признаки выявляются при рентгенографии [22].

Подвздошно-гребешковый (подвздошно-поясничный) бурсит. Боль в переднем отделе ТБС, ощущение щелчков при движениях в ТБС. Боль может иррадиировать в бедро и сопровождаться парестезиями вследствие сдавления бедренного нерва [1]. Характерна болезненность при разгибании, иногда – при сгибании ТБС, болезненность при глубокой пальпации в области бедренного треугольника (ограничен паховой связкой, внутренним краем портняжной мышцы, наружным краем длинной приводящей мышцы).

Синдром подвздошно-большеберцового тракта. Боль в наружном отделе ТБС, которая может сопровождаться щел-

каньем при движениях. Боль в латеральном отделе коленного сустава, которая усиливается при движениях [23]. Для подтверждения диагноза используют тест Обера.

Тест Обера. Лежа на здоровом боку, больной опускает разогнутую больную ногу перед здоровой. При синдроме ПББТ возникает боль в наружном отделе ТБС.

Мералгия Рота. Онемение, покалывание, жгучие боли в передненаружном отделе ТБС и бедра, которые усиливаются при разгибании бедра и ходьбе [24]. Пальпация в проекции наружного кожного нерва бедра может индуцировать парестезии в зоне иннервации.

Корешковый синдром. БНЧС или признаки спинального стеноза в анамнезе. Корешковые боли, локализация которых определяется зоной иннервации пораженного корешка: L_{IV} – передний отдел бедра, передний или медиальный отдел коленного сустава и медиальный отдел голени, L_V – ягодица и голень, S_I – задний отдел бедра и голень [25]. Боли возникают при сгибании или разгибании поясничного отдела позвоночника. Отмечается слабость мышц, расположенных в зоне иннервации пораженного корешка: L_{III} – сгибатели бедра, L_{IV} – разгибатели коленного сустава и приводящие мышцы бедра, L_V – мышцы, осуществляющие отведение бедра, сгибание коленного сустава, тыльное сгибание голеностопного сустава, пронацию и супинацию стопы, S_I – мышцы, выполняющие подошвенное сгибание голеностопного сустава.

Лечение болевого синдрома большого вертела

Важным условием успешного лечения БСБВ является устранение факторов, вызывающих структурные изменения мягких тканей в области большого вертела, таких как чрезмерная спортивная или профессиональная нагрузка. Благоприятные результаты могут быть получены также при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Поскольку симптоматика БСБВ обычно связана с местным патологическим процессом, существенное улучшение может быть достигнуто при помощи локальных методов лечения. Самым простым и доступным из них являются наружные аппликации лекарственных препаратов, содержащих НПВП.

Одним из них является кеторол гель, содержащий кеторолак, оказывающий выраженное анальгезирующее и противовоспалительное действие. Состав препарата оптимизирован с помощью усилителя проницаемости диметилсульфоксида, который обладает способностью значительно усиливать скорость чрезкожного проникновения активного вещества кеторолак [26]. Терапевтический эффект кеторолака обусловлен неселективным подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2. Кеторол обеспечивает уменьшение выраженности локального воспалительного процесса и связанной с ним боли. Он рекомендован для купирования болевого синдрома при травмах, воспалительных изменениях мягких тканей, включая бурситы, тендиниты, эпикондилиты. Препарат также показан для лечения ОА и хронических воспалительных заболеваний суставов. Препарат равномерно наносят на чистую кожу в зоне максимальной болезненности 3–4 раза в сутки. За один раз используется столбик геля длиной 1–2 см.

При недостаточной эффективности такого лечения может быть использовано локальное ведение глюкокортикоидов в воспаленную СС. Отсутствие эффекта от гормональных препаратов может быть связано с неточным их введением, наличием дополнительных воспаленных СС, а также с невоспалительными изменениями мягких тканей в области большого вертела (например, с повреждением сухожилий или мышц).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бунчук Н.В. Болезни внесуставных мягких тканей. Руководство по внутренним болезням. Ревматические болезни. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997.
2. Tortolani P.J., Carbone J.J., Quartararo L.G. Greater trochanteric pain syndrome in patients referred to orthopedic spine specialists. Spine J 2002;2(4):251–4.
3. Shbeeb M.I., Matteson E.L. Trochanteric bursitis (greater trochanter pain syndrome). Mayo Clin Proc 1996;71(6):565–9.
4. Segal N.A., Felson D.T., Torner J.C. et al. Multicenter Osteoarthritis Study Group. Greater trochanteric pain syndrome: epidemiology and associated factors. Arch Phys Med Rehabil 2007;88(8):988–92
5. Christmas C., Crespo C.J., Franckowiak S.C. et al. How common is hip pain among older adults? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Fam Pract 2002;51(4):345–8.
6. Lievense A., Bierma-Zeinstra S., Schouten B. et al. Prognosis of trochanteric pain in primary care. Br J Gen Pract 2005;55(512):199–204.
7. Collee G., Dijkmans B.A., Vandenbroucke J.P. et al. A clinical epidemiological study in low back pain. Description of two clinical syndromes. Br J Rheum 1990;29(5):354–7.
8. Raman D., Haslock I. Trochanteric bursitis – a frequent cause of 'hip' pain in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1982;41(6):602–3.
9. Schapira D., Nahir M., Scharf Y. Trochanteric bursitis: a common clinical problem. Arch Phys Med Rehabil 1986;67(11):815–7.
10. Dasgupta B., Cimmino M.A., Maradit-Kremers H. et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2012;71(4):484–92.
11. Bird P.A., Oakley S.P., Shnier R., Kirkham B.W. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and physical examination findings in patients with greater trochanteric pain syndrome. Arthr Rheum 2001;44(9):2138–45.
12. Silva F., Adams T., Feinstein J., Arroyo R.A. Trochanteric bursitis: refuting the myth of inflammation. J Clin Rheum. 2008;14(2):82–6.
13. Abdelwahab I.F., Bianchi S., Martinoli C. et al. Atypical extraspinal musculoskeletal tuberculosis in immunocompetent patients: part II, tuberculous myositis, tuberculous bursitis, and tuberculous tenosynovites. Can Assoc Radiol J 2006;57(5):278–86.
14. Jones D.L., Erhard R.E. Diagnosis of trochanteric bursitis versus femoral neck stress fracture. Phys Ther 1997;77(1):58–67.
15. Mandell B.F. Avascular necrosis of the femoral head presenting as trochanteric bursitis. Ann Rheum Dis 1990;49(9):730–2.
16. Dunn T., Heller C.A., McCarthy S.W., Dos Remedios C. Anatomical study of the «trochanteric bursa». Clin Anat 2003;16(3):233–40.
17. Woodley S.J., Mercer S.R., Nicholson H.D. Morphology of the bursae associated with the greater trochanter of the femur. J Bone Joint Surg Am 2008;90(2):284–94.
18. Cohen S.P., Raja S.N. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. Anesthesiology 2007;106(3):591–614.
19. Shbeeb M.I., O'Duffy J.D., Michet C.J. Jr et al. Evaluation of glucocorticosteroid injection for the treatment of trochanteric bursitis. J Rheum1996;23(12):2104–6.
20. Ege Rasmussen K.J., Fano N. Trochanteric bursitis. Treatment by corticosteroid injection. Scand J Rheum 1985;14(4):417–20.
21. Насонова В.А., Алексеева Л.И., Насонов Е.Л. Остеоартроз тазобедренного сустава: течение, лечение и профилактика Cons med 2003;05(8):432–7.
22. Смирнов А.В. Рентгенологическая диагностика изменений в тазобедренном суставе при ревматических заболеваниях. Cons med 2003;05(8):442–5.
23. Grumet R.C., Frank R.M., Slabaugh M.A. et al. Lateral hip pain in an athletic ppulation: differential diagnosis and treatment options. Sports Health 2010;2(3):191–6.
24. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Том 1. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М.: Медицина, 2003;743 с.
25. Скоромец А.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. М.: Медицина, 1989;320 с.
26. Dubey R., Dubey R., Bommagani M. et al. Ketorolac tromethamine transdermal gel: development, in vitro and in vivo evaluation. J Pain Palliat Care Pharmacother 2009;23(1):26–34.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Иммунологические эффекты адалимумаба при ревматоидном артрите: результаты Российского национального исследования

Д.Е. Каратеев[1], Е.Н. Александрова[1], Е.Л. Лучихина[1], А.А. Новиков[1], В.И. Мазуров[4], И.Г. Салихов[5], Е.И. Шмидт[2], Н.А. Шостак[3], Е.Л. Насонов[1]

[1]ФГБУ «НИИР» РАМН, [2]ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения Москвы, [3]ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, [4]ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, [5]ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Снижение иммунологических показателей на фоне терапии ревматоидного артрита (РА) позволяет получить новые данные о механизмах противовоспалительного действия и имеет важное практическое значение, поскольку позволяет судить о глубине воздействия на иммунопатологический процесс и поэтому может оцениваться как один из компонентов улучшения и ремиссии.

***Цель** исследования – изучение влияния ингибитора фактора некроза опухоли α (ФНОα) адалимумаба (АДА) на ряд ключевых иммунологических показателей при РА.*

***Материал и методы**. В исследование включено 100 пациентов из 5 исследовательских центров с диагнозом РА (11 мужчин и 89 женщин). У пациентов наблюдалась высокая активность РА: исходно индекс DAS28 – 6,22±0,84 балла, уровень С-реактивного белка (СРБ) – 37,1±34,7 мг/л. Среднее число базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в анамнезе, применявшихся одним пациентом, составило 2,1. За время лечения (24 нед) пациенты получали АДА в дозе 40 мг каждые 2 нед подкожно как в комбинации с БПВП, так и в монотерапии. Определяли в динамике сывороточные уровни СРБ, IgM ревматоидного фактора (РФ), концентрацию антител к циклическому цитруллинированному пептиду 2 (АЦЦП2) изучали иммуноферментным методом (ИФМ) с помощью коммерческих наборов Axis-Shield Diagnostics (Великобритания). Содержание ФНОα, интерлейкина (ИЛ) 6, 12, матриксной металлопротеиназы 3 (ММР3) определяли ИФМ (в пг/мл) с использованием коммерческих наборов Bender MedSystems (США) согласно инструкциям фирмы-изготовителя.*

***Результаты исследования**. На фоне терапии АДА наблюдалось быстрое снижение уровня СРБ с 34,3 до 11,3±17,2 мг/л через 2 нед (p<0,001), который в дальнейшем с некоторыми колебаниями оставался низким (11,9 мг/л) до 24-й недели исследования. Наблюдалось достоверное снижение уровня РФ в крови с 169,24 до 111,97 на 24-й неделе (p<0,001). Через 12 нед после начала лечения АДА отмечалось практически 2-кратное снижение содержания ИЛ6 с 8,87 до 4,87 пг/мл и в дальнейшем, к 24-й неделе, – до 4,03 пг/мл (p>0,05). Средние уровни АЦЦП, ИЛ12, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ММП3 не изменились.*

***Выводы**. Динамика иммунологических параметров при лечении АДА демонстрирует быстрое и глубокое действие ингибиторов ФНОα на различные звенья патогенеза РА.*

***Ключевые слова:** ревматоидный артрит, иммунологические показатели, адалимумаб, Российское национальное исследование.*

Контакты**: Каратеев Дмитрий Евгеньевич **karateev@irramn.ru

Immunological effects of adalimumab in rheumatoid arthritis: Results of a Russian national study

D.E. Karateev[1], E.N. Aleksandrova[1], E.L. Luchikhina[1], A.A. Novikov[1], V.I. Mazurov[4], I.G. Salikhov[5], E.I. Shmidt[2], N.A. Shostak[3], E.L. Nasonov[1]

[1]Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, [2]N.I. Pirogov City Clinical Hospital One, Moscow Healthcare Department, [3]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, [4]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; [5]Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan

A reduction in immunological parameters during therapy for rheumatoid arthritis (RA) can yield new data on the mechanisms of anti-inflammatory action and be of great practical importance since this allows judgment of the depth of impact on the immunological process and therefore may be regarded as one of the components of improvement and remission.

***Objective**: to study the effect of the tumor necrosis factor-α (TNF-α) inhibitor adalimumab (ADA) on a number of key immunological parameters in RA.*

***Subjects and methods**. The study included 100 patients (11 men and 89 women) diagnosed with RA from 5 research centers. The patients were observed to have high RA activity: at baseline, DAS28 6.22±0.84 scores; C-reactive protein (CRP) 37.1±34.7 mg/l. The mean number of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) used by a patient in the history was 2.1. During 24-week treatment, the patients took ADA in a subcutaneous dose of 40 mg every 2 weeks both alone and in combination with DMARDs. The time course of changes in the serum levels of*

CRP, IGM rheumatoid factor (RF) and in the concentration of anti-cyclic citrullinated peptide 2 (anti-CCP2) antibodies was determined by enzyme immunoassay (EIA) using the Axis-Shield Diagnostics commercial kits (United Kingdom). The levels of TNF-α, interleukin (IL) 6, 12, matrix metalloproteinase 3 (MMP3) were measured in pg/ml by EIA using the Bender MedSystems commercial kits (USA) according to the manufacturer's directions.

***Results**. During ADA therapy, there was a rapid reduction in the level of CRP from 34.3 to 11.317.2 mg/l following 2 weeks (p<0.001), which thereafter remained low (11.9 mg/l), with some fluctuations, until week 24 of the study. There was a significant reduction in blood RF levels from 169.24 to 111.97 at 24 weeks (p<0.001). After 12 weeks of ADA treatment, there was virtually a two-fold decrease in IL-6 content from 8.87 to 4.87 pg/ml and later on to 4.03 pg/ml at week 24 (p>0,05). The mean levels of anti-CCP2 antibodies, IL-12, VEGF, and MMP3 remained unchanged.*

***Conclusion**. The time course of changes in immunological parameters during ADA treatment demonstrates the rapid and deep effect of TNF-α inhibitors on the different components of the pathogenesis of RA.*

***Key words:** rheumatoid arthritis, immunological parameters, adalimumab, Russian national study.*

Contact**: Dmitri Evgenyevich Karateev **karateev@irramn.ru

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее частых и тяжелых аутоиммунных заболеваний. Для РА характерны глубокие нарушения клеточного и гуморального иммунитета [1], которые проявляются активацией Т- и В-лимфоцитов [2–4], дисбалансом системы иммунных медиаторов (цитокинов и др.) [5–7], продукцией аутоантител (антицитруллиновые антитела) и иммунных комплексов (ревматоидные факторы – РФ) [8–10]. Снижение иммунологических показателей выраженности ревматоидного процесса на фоне терапии имеет принципиальное значение не только как важный источник знаний о механизмах противовоспалительного действия лекарственных средств, но и с практической точки зрения, поскольку говорит о глубине воздействия на иммунопатологический процесс и поэтому может оцениваться как один из компонентов улучшения и ремиссии [11].

В статье приводятся результаты Российского многоцентрового исследования генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНОα) адалимумаба (АДА) в отношении влияния на ряд ключевых иммунологических показателей при РА. Сообщение о клинических результатах данного исследования опубликованы ранее [12].

В исследование включали пациентов старше 18 лет, соответствующих следующим критериям: наличие ⩾4 классификационных критериев РА (ACR, 1987 [13]) в течение, по крайней мере, 6 мес, наличие на момент исходного обследования индекса активности заболевания DAS28 [14] ⩾3,2 балла, припухлость, по крайней мере, 6 суставов (из 66), болезненность, по крайней мере, 8 суставов (из 68), уровень в крови СРБ ⩾1,5 мг/л или СОЭ ⩾28 мм/ч, неудовлетворительный ответ или непереносимость предыдущей терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) при неэффективности, по крайней мере, одного БПВП. Критерии исключения были типичны для исследований ингибиторов ФНОα. Всем больным в полном объеме до начала терапии проводили скрининг на латентную туберкулезную инфекцию.

Материал и методы. 100 пациентов из 5 исследовательских центров с диагнозом РА (11 мужчин и 89 женщин) были включены в исследование. Возраст больных составил 50,9±11,1 года. 77 (77%) пациентов были серопозитивными по РФ. У пациентов наблюдалась высокая активность РА (при скрининговом визите индекс DAS28 6,22±0,84 балла, СРБ 37,1±34,7 мг/л). Среднее число БПВП в анамнезе, применявшихся одним пациентом, составило 2,1.

Продолжительность исследования – 24 нед. Во время лечения пациенты получали АДА в дозе 40 мг каждые 2 нед подкожно как в комбинации с БПВП, так и в монотерапии.

Стандартные иммунологические показатели (СРБ и РФ) исследовали в динамике у всех пациентов. Уровень СРБ как основного лабораторного острофазового показателя при РА измеряли количественно (в мг/л) при каждом визите (исходно, на 2; 8; 12; 18 и 24-й неделе). Уровни IgM, РФ определяли во время 3 визитов (исходно, на 12-й и 24-й неделе). Исследования проводили в центральной лаборатории, в роли которой выступала Независимая лаборатория Инвитро (Москва).

В одном из исследовательских центров (ФГБУ «НИИР» РАМН) у 20 пациентов, включенных в исследование, дополнительно оценивали иммунологические параметры: уровни антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), интерлейкина (ИЛ) 12, 6, матриксной металлопротеиназы 3 (ММП3) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Выбор показателей определялся высоким значением каждого как маркера выраженности компонентов иммуновоспалительного процесса. Антицитруллиновые антитела, в частности АЦЦП, имеют важнейшее значение для диагностики и оценки тяжести РА [10, 15], их наличие связано со скоростью прогрессирования эрозивного процесса в суставах [16, 17], уровень АЦЦП наряду с уровнем РФ может рассматриваться как маркер выраженности аутоиммунного процесса при РА.

ИЛ6 и ИЛ12 являются представителями класса провоспалительных цитокинов. ИЛ6 – плейотропный цитокин, который индуцирует рост и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов наряду с активацией иммунокомпетентных клеток, стимулирует продукцию острофазовых белков гепатоцитами [18, 19], а также имеет ряд других биологических эффектов, в частности в отношении нейроэндокринной системы [20]. ИЛ12 является основным стимулятором продукции γ-интерферона Т-лимфоцитами, а также развития Th_1-зависимых аутоиммунных реакций [21]. VEGF играет важную роль в процессе неоангиогенеза – выраженного роста капиллярной сосудистой сети, который наблюдается в синовиальной оболочке суставов и необходим для формирования паннуса [22, 23]. Матриксные металлопротеиназы, в частности ММП3, ответственны за деградацию суставного хряща, повышение их уровня связано с прогрессированием суставной деструкции при РА [24, 25], кроме того, они выполняют ряд иммунорегуляторных функций [26].

Исследования АЦЦП, ИЛ6, 12, VEGF, ММП3 проводили в лаборатории клинической иммунологии ФГБУ

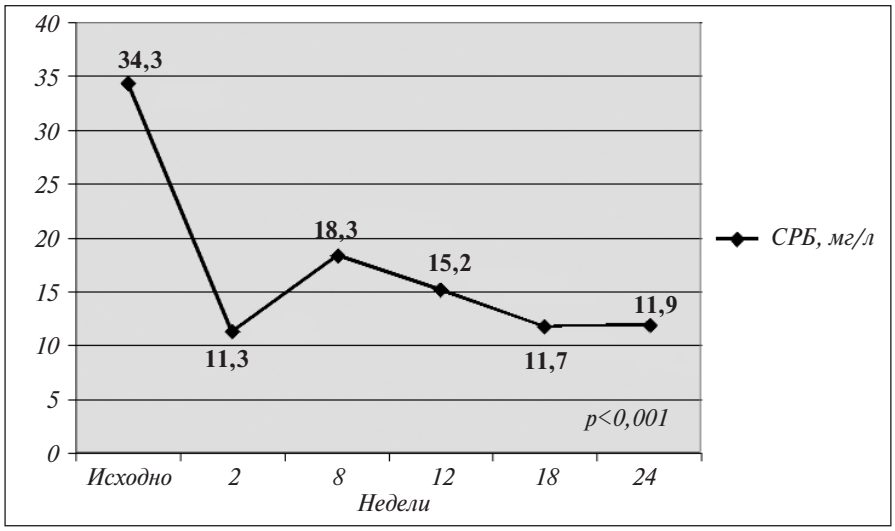


Рис. 1. *Динамика концентрации СРБ на фоне терапии АДА*

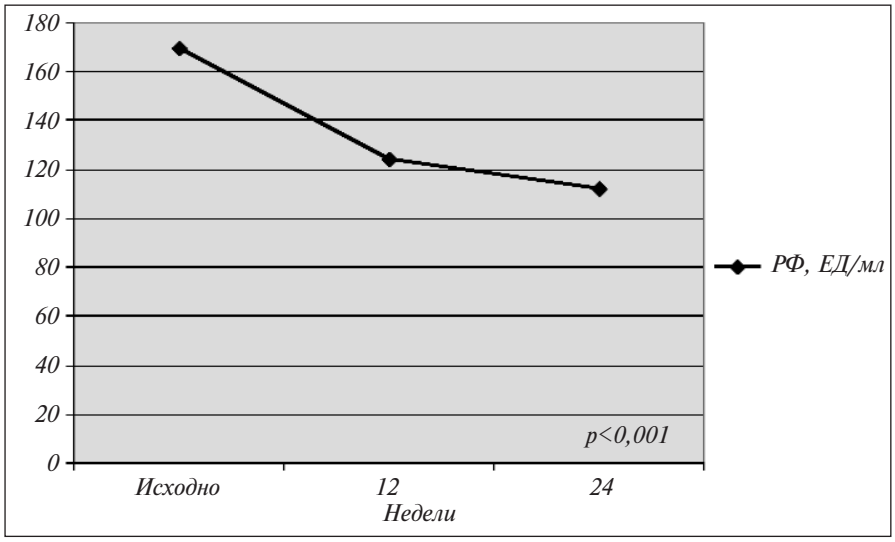


Рис. 2. *Динамика концентрации IgM РФ на фоне терапии АДА*

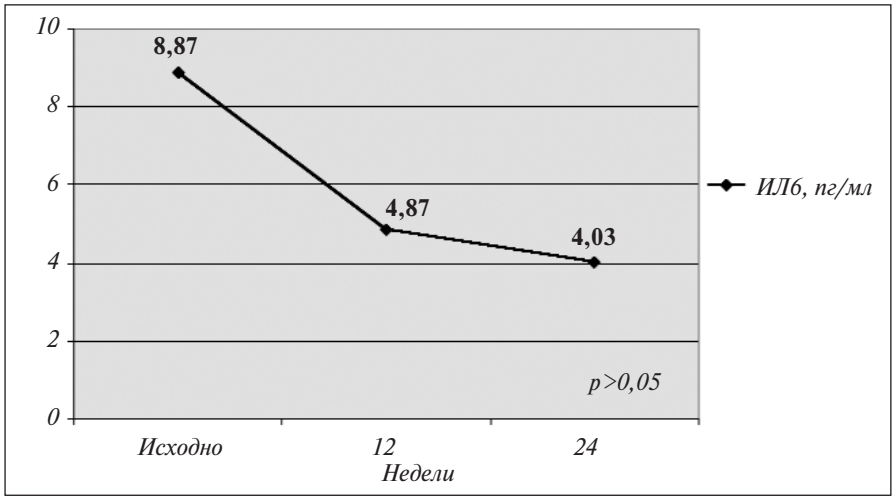


Рис. 3. *Динамика концентрации ИЛ6 на фоне терапии АДА*

«НИИР» РАМН. Концентрацию АЦЦП2 определяли иммуноферментным методом (ИФМ) с помощью коммерческих наборов Axis-Shield Diagnostics (Великобритания) согласно инструкции фирмы-изготовителя, верхняя граница нормы (cut-off) – 5,0 ЕД/мл. Содержание ФНОα, ИЛ6, 12, ММР3 оценивали с помощью ИФМ (в пг/мл) с использованием коммерческих наборов Bender MedSystems (США) согласно инструкции фирмы-изготовителя.

Результаты исследования. Уровнень СРБ быстро снижался на фоне терапии АДА: уже ко 2-й неделе (т. е. после 1-й инъекции препарата) он уменьшился с 34,3±36,1 (исходный показатель) до 11,3±17,2 мг/мл (p<0,001) и в дальнейшем с некоторыми колебаниями сохранялся значительно более низким до 24-й недели исследования (рис. 1).

На фоне терапии АДА наблюдалось также снижение уровня РФ в крови: с 169,24±208,16 (исходный показатель) до 123,96±173,59 ЕД/мл на 12-й неделе и до 111,97±165,82 ЕД/мл на 24-й неделе (p<0,001; рис. 2).

Средний уровень АЦЦП изменился незначительно: исходно – 63,79±45,72 ЕД/мл, через 12 нед – 71,41±44,92, к 24-й неделе – 58,52±45,49, различия в динамике статистически не значимы (p>0,05).

Динамика содержания ИЛ6 представлена на рис. 3. Через 12 нед после начала лечения АДА наблюдалось практически 2-кратное снижение этого показателя: с 8,87±9,37 до 4,87±5,83 пг/мл, а к 24-й неделе уровень ИЛ6 уменьшился до 4,03±5,05 пг/мл. Несмотря на заметное снижение, динамика уровня ИЛ6 была статистически недостоверной из-за существенного разброса значений: 25-й и 75-й квартили составили исходно 0,8 и 12,6 пг/мл, на 24-й неделе – 0,1 и 7,1 пг/мл.

Уровень ИЛ12 за время наблюдения достоверно не изменился: исходно – 127,25±104,30 пг/мл, на 12-й неделе – 130,80±70,29 пг/мл и на 24-й неделе – 140,18±81,58 пг/мл (p>0,05). Средний уровень VEGF на протяжении первых 12 нед лечения не изменился, затем к 24-й неделе он снизился, но статистически недостоверно (исходно – 153,14±132,84, затем 152,64±119,87 и 125,97±82,74 пг/мл соответственно, p>0,05). Отмечено

незначительное повышение среднего уровня ММП3 по сравнению с исходным на 12-й и 24-й неделе наблюдения (143,78±91,14, 170,42±91,22 и 194,31±64,84 пг/мл соответственно, p>0,05).

Обсуждение. В нашем исследовании на фоне терапии АДА мы наблюдали выраженное достоверное снижение уровней СРБ и РФ. Хорошо известно, что уровень СРБ закономерно снижается на фоне эффективного лечения РА различными препаратами. Показано, что даже обычные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП, в частности неселективные ингибиторы циклооксигеназы 2, такие как напроксен) могут вызывать достоверное уменьшение сывороточного уровня СРБ [27]. Достоверное и значительное снижение уровня СРБ наблюдалось во всех основных клинических исследованиях ГИБП и является ожидаемым результатом, который был получен и нами. Особое внимание следует обратить на скорость снижения сывороточного уровня СРБ при лечении АДА: через 2 нед (т. е. после 1-й инъекции) отмечено 3-кратное его падение (с 34,3±36,1 до 11,3±17,2 мг/л), что свидетельствует о ярко выраженном противовоспалительном эффекте АДА.

Снижение уровня РФ на фоне терапии параллельно с развитием клинического ответа описано давно [28–30], причем даже при лечении НПВП [31, 32]. На фоне терапии синтетическими БПВП чаще наблюдалось снижение уровня IgM РФ у больных, отвечающих на терапию, особенно при применении солей золота и метотрексата [33]. В то же время в двойном слепом исследовании циклоспорина при РА титры РФ не снижались, несмотря на развитие клинического эффекта [34]. В целом в контролируемых исследованиях частота значимого снижения титров РФ на фоне применения синтетических БПВП колебалась весьма широко и составила от 15 до 53% [35].

Значимое снижение уровня РФ на фоне биологической терапии описано еще в начале 90-х годов XX в. при попытках применения антилимфоцитарных моноклональных антител, в частности анти-CD4 [36]. В большинстве исследований, посвященных анализу влияния терапии ингибиторами ФНОα на иммунологические показатели при РА, отмечается значительное снижение уровня РФ [37–48]. В нашем исследовании на фоне лечения АДА уровень IgM РФ также достоверно снизился за 24 нед лечения (см. рис.2), это снижение было плавным и относительно медленным (по контрасту с быстрым клиническим ответом на терапию и быстрым снижением концентрации СРБ), но в целом соответствующим общей положительной динамике состояния большинства пациентов.

Однозначной информации о влиянии терапии синтетическими БПВП на уровень антицитруллиновых антител нет. F. Bobbio-Pallavicini и соавт. [49] сопоставили результаты 12 исследований (суммарно в них участвовало 603 больных), в которых специально рассматривался вопрос о влиянии терапии ингибиторами ФНОα на уровни РФ и антицитруллиновых антител при РА. В 10 из 12 этих исследований на фоне терапии отмечено снижение уровня IgM РФ, а в 7 из 12 – антицитруллиновых антител, как правило, у пациентов, клинически ответивших на лечение. Динамика снижения была различной: так, H. Bacquet-Deschryver и соавт. [50] наблюдали снижение уровня РФ при сохранении уровня АЦЦП, в то время как P.N. Roland и соавт. [51] отметили у больных РА закономерное уменьшение уровня АЦЦП и особенно антител к мутированному цитруллинированному виментину (анти-МЦВ) на фоне терапии инфликсимабом, при этом содержание анти-МЦВ отчетливо коррелировало со снижением активности болезни. Для ритуксимаба (РТМ) также показано значительное снижение уровней РФ, а также антицитруллиновых антител [52, 53], хотя в некоторых исследованиях [54] отсутствовало влияние РТМ на АЦЦП. В нашем исследовании уровень АЦЦП в целом был стабильным на фоне лечения, случаев сероконверсии не наблюдалось.

ИЛ6 – плейотропный провоспалительный цитокин, в не меньшей степени, чем ФНО, ответственный за активацию клеточного и гуморального иммунитета при РА [55]. Наше исследование показало, что уровень ИЛ6 снижался на фоне терапии АДА выраженно и быстро (через 2 нед после начала терапии), статистическая достоверность не достигнута в связи со значительным индивидуальным разбросом показателей в нашей группе пациентов, но тенденция может считаться вполне определенной. Такая картина соответствует данным других авторов [56, 57], которые еще на ранних этапах изучения блокады ФНОα при РА продемонстрировали быстрое падение уровня ИЛ6 в сыворотке крови у больных РА на фоне терапии препаратами этой группы. Снижение содержания ИЛ6 на фоне терапии ингибиторами ФНОα может иметь принципиальное значение, поскольку ИЛ6 играет важнейшую роль не только в формировании воспалительного ответа, но и в активации остеокластов и развитии костной деструкции при РА [58].

Наше 24-недельное исследование АДА при РА подтвердило, что развитие клинического эффекта на фоне лечения этим препаратом сопровождается положительной динамикой как острофазового ответа (СРБ), так и уровня иммунных комплексов (РФ), а также определенной тенденцией к снижению содержания ИЛ6. Таким образом, изменения иммунологических параметров при лечении АДА демонстрируют глубокое действие ингибиторов ФНОα на различные звенья патогенеза РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. РМЖ 2002;10(6): 294–301.
2. Alam A., Lambert N., Lule J. et al. Persistence of dominant T cell clones in synovial tissues during rheumatoid arthritis. J Immunol 1996;156:3480–345.
3. Kurokawa M., Kato T., Masuko-Hongo K. et al. Characterisation of T cell clonotypes that accumulated in multiple joints of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1999;58:546–53.
4. Silverman G., Carson D. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. Arthr Res Ther 2003;5(Suppl 4):S1–S6.
5. Feldmann M., Brennan F.M., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. Ann Rev Immunol 1996;14:397–440.
6. Choy E., Panayi G. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001;344:907–16.
7. Brennan F., Foey A. Cytokine regulation in RA synovial tissue: role of T cell/macrophage contact-dependent interactions. Arthr Res 2002; 4(Suppl 3):S177–S182.
8. Carson D.A., Chen P.P., Fox R.I. et al. Rheumatoid factor and immune networks. Ann Rev Immunol 1987;5:109–26.
9. Steiner G., Smolen J. Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. Arthr Res 2002;4(Suppl 2):S1–S5.
10. Александрова Е.Н., Чемерис Н.А., Ка-

ратеев Д.Е. и др. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите. Тер арх 2004;12:64–8.
11. Каратеев Д.Е. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты. Науч-практич ревматол 2009;5:4–12.
12. Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования. Тер арх 2012;84(8)22–8.
13. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1988;31(3):315–24.
14. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;752 с.
15. Schellekens G.A., Visser H., de Jong B.A. et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. Arthr Rheum 2000;43:155–63.
16. Forslind K., Ahlmen M., Eberhardt K., Hafstrom I., Svensson B; BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). Ann Rheum Dis 2004;63:1090–5.
17. Гусева И.А., Демидова Н.В., Лучихина Е.Л. и др. Иммуногенетические и иммунологические маркеры раннего ревматоидного артрита (результаты первого этапа исследований по программе РАДИКАЛ). Науч-практич ревматол 2008;6:17–26.
18. Nishimoto N., Kishimoto T., Yoshizaki K. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. Ann Rheum Dis 2000;59 (Suppl 1):i21–7.
19. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. Клин фармакол тер 2006;1:55–8.
20. Погожева Е.Ю., Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е. и др. Влияние мелатонина на клинические и эндокринные показатели при раннем ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2008;5:26–31.
21. Paunovic V., Carroll H.P., Vandenbroeck K., M. Gadina. Crossed signals: the role of interleukin (IL)-12, -17, -23 and -27 in autoimmunity. Rheumatology 2008;47:771–6.
22. Paleolog E.M. Angiogenesis: a critical process in the pathogenesis of RA – a role for VEGF? Brit J Rheum1996;35:917–20.
23. Каратеев Д.Е. Ангиогенез при ревматоидном артрите. Вестн РАМН 2003;7:47–51.
24. Green M.J., Gough A.K., Devlin J. et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2003;42:83–8.
25. Cunnane G., Fitzgerald O., Beeton C. et al. Early joint erosions and serum levels of matrix metalloproteinase 1, matrix metalloproteinase 3, and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2001;44:2263–74.
26. Moses M.A. The Regulation of neovascularization by matrix metalloproteinases and their inhibitors. Stem Cells 1997;15:180–9.
27. Tarp S., Bartels E.M., Bliddal H. et al. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the C-reactive protein level in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arthr Rheum 2012;64:3511–21.
28. Lorber A., Simon T., Leeb J. et al. Chrysotherapy. Suppression of immunoglobulin synthesis. Arthr Rheum 1978;21(7):85–91.
29. Ревматоидный артрит. Под ред. В.А. Насоновой и В. Лайне. М.: Медицина, 1983;240 с.
30. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989;592 с.
31. Cush J.J., Jasin H.E., Johnson R., Lipsky P.E. Relationship between clinical efficacy and laboratory correlates of inflammatory and immunologic activity in rheumatoid arthritis patients treated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arthr Rheum 1990;33(5):623–33.
32. Goodwin J.S., Ceuppens J.L., Rodriguez M.A. Administration of nonsteroidal anti-inflammatory agents in patients with rheumatoid arthritis. Effects on indexes of cellular immune status and serum rheumatoid factor levels. JAMA 1983;250(18):2485–8.
33. Olsen N.J., Teal G.P., Brooks R.H. IgM-rheumatoid factor and responses to second-line drugs in rheumatoid arthritis. Agents Actions. 1991;34:169–71.
34. Dougados M., Awada H., Amor B. Cyclosporin in rheumatoid arthritis: a double blind, placebo controlled study in 52 patients. Ann Rheum Dis 1988;47(2):127–33.
35. Furst D.E. Rational use of disease-modifying antirheumatic drugs. Drugs 1990;39(1):19–37.
36. Horneff G., Burmester G.R., Emmrich F., Kalden J.R. Treatment of rheumatoid arthritis with an anti-CD4 monoclonal antibody. Arthr Rheum 1991;34(2):129–40.
37. Bobbio-Pallavicini F., Alpini C., Caporali R. et al. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. Arthr Res Ther 2004;6:R264–72.
38. Nissinen R., Leirisalo-Repo M., Peltomaa R. et al. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. Ann Rheum Dis 2004;3:681–7.
39. Alessandri C., Bombardieri M., Papa N. et al. Cytokine and chemokine receptor profile of peripheral blood mononuclear cells during treatment with infliximab in patients with active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004;63:1218–21.
40. Caramaschi P., Biasi D., Tonolli E. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid arthritis before and after infliximab treatment. Rheum Int 2005;26:58–62.
41. De Rycke L., Verhelst X., Kruithof E. et al. Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64:299–302.
42. Yazdani-Biuki B., Stadlmaier E., Mulabecirovic A. et al. Blockade of tumour necrosis factor (alpha) significantly alters the serum level of IgG- and IgA-rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64:1224–6.
43. Braun-Moscovici Y., Markovits D., Zinder O. et al. Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis. J Rheum 2006;33:497–500.
44. Chen H.A., Lin K.C., Chen C.H. et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65:35–9.
45. Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Dell' Acqua D. et al. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. Arthr Res Ther 2006;8:R3.
46. Ahmed M.M., Mubashir E., Wolf R.E. et al. Impact of treatment with infliximab on anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. South Med J 2006;99:1209–15.
47. Bobbio-Pallavicini F., Caporali R., Alpini C. et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:302–7
48. Vis M, Bos WH, Wolbink G, et al. IgM-rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide, and anti-citrullinated human fibrinogen antibodies decrease during treatment with the tumor necrosis factor blocker infliximab in patients with rheumatoid arthritis. J Rheum 2008;35:425–8.
49. Bobbio-Pallavicini F., Caporali R., Bugatti S., Montecucco C. What Can We Learn from Treatment-Induced Changes in Rheumatoid Factor and Anti-Citrullinated Peptide Antibodies? J Rheum 2008;35(10):1903–6.
50. Bacquet-Deschryver H., Jouen F., Quillard M. et al. Impact of three anti-TNFalpha biologics on existing and emergent

autoimmunity in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy patients. J Clin Immunol 2008;28(5):445–55.
51. Roland P.N., Mignot S.G., Bruns A. et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. Arthr Res Ther 2008;10(6):R142.
52. Onno Teng Y.K., Nivine Levarht E.W., Mojtaba Hashem et al. Immunohistochemical Analysis as a Means to Predict Responsiveness to Rituximab Treatment. Arthr Rheum 2007;56(12):3909–18.
53. McGonagle D., Tan A.L., Madden J. Rituximab use in everyday clinical practice as a first-line biologic therapy for the treatment of DMARD-resistant rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2008; 47(6):865–7.
54. Toubi E., Kessel A., Slobodin G. et al. Changes in macrophage function after rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66(6):818–20.
55. Nawata Y., Eugui E.M., Lee S.W., Allison AC. IL-6 is the principal factor produced by synovia of patients with rheumatoid arthritis that induces B-lymphocytes to secrete immunoglobulins. Ann N Y Acad Sci 1989;557:230–8.
56. Ohshima S., Saeki Y., Mima T. et al. Long-term follow-up of the changes in circulating cytokines, soluble cytokine receptors, and white blood cell subset counts in patients with rheumatoid arthritis (RA) after monoclonal anti-TNF alpha antibody therapy. J Clin Immunol 1999;19:305–13.
57. Barrera P., Joosten L.A., den Broeder A.A. et al. Effects of treatment with a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody on the local and systemic homeostasis of interleukin 1 and TNFalpha in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2001;60:660–9.
58. Musacchio E., Valvason C., Botsios C. et al. The tumor necrosis factor-{alpha}-blocking agent infliximab inhibits interleukin 1beta (IL-1beta) and IL-6 gene expression in human osteoblastic cells. J Rheum 2009;36:1575–9.

Использование метотрексата в лечении псориаза и псориатического артрита

Т.В. Коротаева[1], Е.Л. Насонов[1], В.А. Молочков[2]

[1]ФГБУ «НИИР» РАМН, [2]МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, Москва

Цель *исследования – анализ результатов применения метотрексата (МТ) в лечении псориаза и псориатического артрита (ПсА).*
Результаты исследования*. Рассмотрены механизм действия МТ, исторические аспекты применения препарата в лечении псориаза и ПсА, данные клинических исследований эффективности и безопасности препарата. Показана высокая частота побочных реакций при проведении терапии МТ, что требует выполнения мероприятий, направленных на профилактику и лечение нежелательных явлений.*
Установлено, что МТ часто используется в разных комбинациях, в том числе с другими базисными противовоспалительными препаратами (сульфасалазин), преднизолоном и биологическими препаратами, такими как ингибиторы фактора некроза опухоли. В соответствии с Европейскими рекомендациями S3 по системному лечению псориаза МТ (15–22,5 мг в неделю) следует рекомендовать исходя из результатов рандомизированных клинических исследований и обширного клинического опыта применения этого препарата. С учетом современных представлений показания к иммуносупрессивной терапии при ПсА могут быть расширены – ее следует начинать в ранней стадии заболевания, особенно при тяжелых формах, до появления деструктивных изменений в костно-суставном аппарате.
Заключение*. МТ является эффективным лекарственным средством для лечения псориаза и ПсА. Он рекомендован к применению при периферическом артрите средней и тяжелой степени (степень доказательности В) и поражениях кожи (степень доказательности А).*

Ключевые слова: *псориаз, псориатический артрит, метотрексат, фолиевая кислота, базисная терапия, фактор некроза опухоли, безопасность метотрексата.*
Контакты*: Коротаева Татьяна Викторовна* ***tatianakorotaeva@gmail.com***

Use of methotrexate in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis

T.V. Korotaeva[1], E.L. Nasonov[1], V.A. Molochkov[2]

[1]Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, [2]M.V. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

Objective*: To analyze the results of using methotrexate (MT) in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis (PsA).*
Results*. The mechanism of action of MT, the historical aspects of its use in the treatment of psoriasis and PsA, and the data of clinical trials of the efficacy and safety of the drug are considered. MT therapy is shown to cause a high rate of adverse reactions, which requires measures to prevent and treat adverse events.*
MT has been found to be frequently used in different combinations, including with other disease-modifying antirheumatic drugs (sulfasalazine), prednisolone, and biological agents, such as tumor necrosis factor inhibitors. In accordance with the European S3-guidelines S3 on the systemic treatment of psoriasis, MT (15-22.5 mg weekly) should be recommended from the results of randomized clinical trials and the extensive clinical

experience with this drug. In terms of the present-day views, the indications for immunosuppressive therapy for PsA may be expanded - it should be initiated in the early stage of the disease, particularly in its severe forms, until there are destructive changes in the osteoarticular apparatus.
***Conclusion**. MT is an effective drug to treat psoriasis and PsA. It is recommended for use in moderate and severe peripheral arthritis (Grade B) and skin lesions (Grade A).*

***Key words:** psoriasis, psoriatic arthritis, methotrexate, folic acid, basic therapy, tumor necrosis factor, safety of methotrexate.*
Contact**: Tatiana Viktorovna Korotaeva **tatianakorotaeva@gmail.com

Псориаз – распространенное хроническое иммуноопосредованное заболевание, поражающее кожу, ногти, слизистые оболочки, которым страдает около 2–3% представителей европеоидной расы. Болезнь может начаться в любом возрасте, но пик заболеваемости приходится на вторую и третью декады жизни. У больных значительно повышается риск развития ряда сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология) [1, 2].

Сложность патогенеза заболевания во многом затрудняет выбор терапии. Специалисты полагают, что при назначении того или иного препарата следует принимать во внимание его долгосрочную эффективность, возможность развития неблагоприятных явлений, наличие псориатического артрита (ПсА), сопутствующих заболеваний (в первую очередь кардиоваскулярных, гепатита и туберкулеза).

В последние годы отмечен значительный рост заболеваемости ПсА, увеличение числа случаев его тяжелого течения, ведущих к значительному ухудшению качества жизни, потере трудоспособности и ранней инвалидизации [3, 4]. Заболевание характеризуется хроническим прогрессирующим течением и приводит к эрозированию суставных поверхностей, нередко множественному остеолизу, анкилозу суставов, поражению позвоночника и энтезисов, а также к системным нарушениям и разнообразным коморбидным состояния [5, 6]. Поэтому крайне актуальным представляется своевременное назначение при ПсА лекарственных средств, снижающих вероятность необратимого повреждения суставов, позвоночника и внутренних органов. В связи с невозможностью проведения этиотропной терапии ПсА основным направлением лечения является воздействие на процесс воспаления – ключевой патогенетический механизм болезни [7, 8].

Метотрексат (МТ) в настоящее время рассматривается как «золотой стандарт» базисной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита (РА) благодаря высокой частоте случаев клинического улучшения и хорошей переносимости. Именно противовоспалительный эффект препарата определяет его применение при псориазе и ПсА [9, 10]. МТ отличает наиболее выгодное соотношение эффективности и переносимости по сравнению с другими цитотоксическими препаратами.

Целью работы является анализ результатов применения МТ при лечении псориаза и ПсА.

Механизм действия метотрексата

МТ относится к группе антиметаболитов, по структуре напоминает фолиевую (птероилглутаминовую) кислоту, которая состоит из птеридиновых групп, связанных с параминобензойной кислотой, соединенной с остатками глутаминовой кислоты. МТ отличается от фолиевой кислоты заменой аминогруппы на карбоксильную группу в 4-м положении птеридиновой молекулы и добавлением метиловой группы в 10-м положении 4-аминобензойной кислоты [11–13]. Основной механизм действия МТ определяется антифолатными свойствами препарата [12–14]. В организме человека фолиевая кислота расщепляется ферментом дигидрофолатредуктазой (ДГФ) с образованием метаболически активных продуктов – дигидрофолиевой и тетрагидрофолиевой кислот, которые принимают участие в конверсии гомоцистеина в метионин, образовании пуринов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК. Поступление МТ в клетки опосредуется несколькими транспортными системами, к которым относятся редуцированные фолатные носители и специфические мембранные транспортные белки, рассматриваемые как фолатные рецепторы [15, 16]. Один из фундаментальных фармакологических эффектов высоких доз МТ, лежащих в основе антипролиферативного действия, – инактивация фермента ДГФ, что приводит к истощению запасов внутриклеточных фолатов.

Не менее важную роль играют и другие механизмы. Установлено, что в клетке в результате процесса полиглутамирования МТ (как и другие фолаты) образует активные метаболиты [17], которые участвуют в реализации биологической активности МТ. Эти метаболиты (в отличие от самого МТ) оказывают ингибиторное действие на так называемые дистальные фолатзависимые ферменты (например, тимидилатсинтетазу, трнсаминазу и др.). Поскольку ингибиция ДГФ, приводящая к снижению синтеза ДНК, наблюдается главным образом при назначении сверхвысоких доз МТ (100–1000 мг/м^2), предполагается, что противовоспалительная активность низких доз МТ реализуется за счет активности метаболитов [13, 14], которые обладают способностью индуцировать образование мощного эндогенного антивоспалительного медиатора – аденозина, что позволяет рассматривать МТ, по крайней мере, при использовании в низких дозах не как антипролиферативный (иммуносупрессивный), а как противовоспалительный препарат, механизм действия которого определяется стимуляцией высвобождения аденозина в очаге воспаления.

Другой механизм действия МТ связан с влиянием на синтез полиаминов [18–20] за счет подавления внутриклеточной регенерации метионина из гомоцистеина и ингибирования поступления его в клетки. В свою очередь метионин, регулируя синтез S-аденозилметионина, принимает участие в образовании полиаминов, спермидина и спермина. Полиамины абсолютно необходимы для пролиферации клеток и синтеза белка [21], а их концентрация существенно увеличивается в опухолевых клетках и лимфоцитах больных РА [22, 23]. У больных РА на фоне лечения МТ наблюдается снижение уровня полиаминов в лимфоцитах, коррелирующее с нормализацией клинических и лабораторных показателей активности суставного воспаления [18].

Установлено, что МТ ингибирует пролиферацию лимфоцитов, продукцию ФНОα, интерлейкинов (ИЛ8 и ИЛ12) и увеличивает секрецию ИЛ6 и ИЛ10 путем воздействия на

А2-связывающий рецептор [24]. Эффекты МТ определяются также воздействием на металлопротеазы и уровни их ингибиторов [22]. Полагают, что воздействие на клеточный цикл больших доз МТ является первым звеном активации апоптотической последовательности снижения активности клеток, и этим, по мнению исследователей, объясняется его антипролиферативный эффект. Кроме того, глутаматные производные участвуют в метаболизме пурина и пиримидина, что объясняет долгосрочный антипролиферативный эффект при лечении низкими дозами МТ. Кроме того, действие МТ также опосредовано влиянием на циклооксигеназу и липооксигеназу. Это косвенно способствует противовоспалительному действию препарата [22]. Показано, что биологическая активность МТ зависит от дозы. При применении высоких доз наблюдается блокирование ДГФ, при использовании низких доз МТ его клиническая эффективность в большей степени связана с действием глутаминированных производных. В свою очередь накопление МТ-индуцированных метаболитов в клетке ведет к высвобождению аденозина, который взаимодействует со специфическим аденозиновым рецептором на поверхности нейтрофилов, с чем и связано его существенное противовоспалительное действие. МТ способен влиять на соотношение CD4+/CD8+ Т-клеток. Он ингибирует функцию нейтрофилов, а также подавляет синтез большого спектра цитокинов (ИЛ1, 2, 6, 8, ФНОα). При лечении низкими дозами наблюдается переключение синтеза цитокинов с Thl (ИЛ2) на Th2 (ИЛ10), что сопровождается выраженным противовоспалительным и в меньшей степени иммуномодулирующим действием [22, 25].

Учитывая различия гистопатологической картины синовиальной ткани при ПсА и РА, полагают, что воздействие МТ на состояние синовии и клинические проявления артрита, наблюдаемые в исследованиях РА, нельзя полностью экстраполировать на ПсА. Считают, что противовоспалительные механизмы имеют большее значение, чем влияние препарата на метаболизм аденозина, антипролиферативные механизмы и ДГФ [22, 25]. Следует отметить, что исследования, посвященные механизмам действия МТ при ПсА, как и при других аутоиммунных состояниях, немногочисленны.

МТ обладает высокой биодоступностью, при этом она выше при парентеральном приеме препарата, чем при пероральном. Из этого следует, что больным с низкой эффективностью перорального приема МТ целесообразно назначать подкожное или внутримышечное его введение. Оба способа парентерального введения обеспечивают существенно лучшую биодоступность в сравнении с приемом внутрь. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован препарат Методжект® – МТ, который выпускается в предварительно заполненных шприцах с разной дозировкой (7,5; 10; 15; 20 и 25 мг), готовых к введению подкожно, внутримышечно или внутривенно. Шприцы с Методжектом® облегчают пациентам проведение повседневных процедур и снимают нагрузку с медперсонала, потому что они безопасны (готовые шприцы), стабильны (не требуют специальных условий хранения) и просты в использовании. Применение парентеральной формы МТ (Методжект®) позволяет увеличить его биодоступность без наращивания дозы, а также положительно влияет на профиль безопасности препарата, что дает возможность длительного (в течение нескольких лет) применения МТ.

Исторические аспекты применения метотрексата в лечении псориаза и псориатического артрита

МТ как препарат для лечения псориаза применяется с 1958 г.; первые методические рекомендации по использованию МТ для лечения псориаза разработаны в 1972 г. H. Roenigk и соавт., впоследствии они были несколько модифицированы [26]. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) после изучения профиля побочных эффектов одобрило МТ к применению при тяжелом резистентном псориазе, ограничивающем функциональные возможности пациента.

В 1964 г. выполнено первое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и переносимости парентерального МТ. Его вводили внутримышечно по 3 инъекции с интервалом 10 дней в нарастающей дозе от 1 до 3 мг/кг (от 50 до 150 мг) у 21 пациента с активным псориазом и ПсА длительностью от 6 мес до 30 лет. С целью оценки общей переносимости до начала основного лечения прибегали к пробной инъекции МТ в дозе 25 мг, которую все пациенты перенесли хорошо. Было показано, что применение МТ уменьшает выраженность и распространенность псориаза кожи, число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов и нормализует уровень СОЭ. Однако в ходе наблюдения 1 пациент погиб в связи с агранулоцитозом [7].

В 1983 г. было проведено ретроспективное изучение использования препарата у 59 пациентов с ПсА [27]. Первоначально почти все больные получали 15 мг МТ еженедельно, и дозу постепенно снижали вплоть до клинического выздоровления. Прием МТ был прекращен 7 пациентами в пределах 1 года из-за побочных реакций. Остальные 52 пациента получали препарат в течение 1–11 лет (в среднем 3 года), у 21 больного отмечено некоторое улучшение, в то время как у 22 – уменьшение воспалительных поражений суставов.

В 1992 г. опубликованы данные исследования, в котором было показано, что у 38 (95%) из 40 больных ПсА, получавших препарат в относительно низкой еженедельной дозе 11,2 мг, наблюдались выраженный клинический ответ и нормализация СОЭ [28]. Эти результаты были подтверждены в другом исследовании, проведенном в 1994 г.: 33 пациента с ПсА принимали МТ в дозе 7,8 мг в неделю (5–15 мг) перорально в течение 6 мес. Частичная ремиссия заболевания и уменьшение поражений кожи отмечены у 94% больных. Только у 2 пациентов отсутствовал выраженный клинический ответ, при этом не было серьезных побочных эффектов [29].

В конце 90-х г. прошлого века был выполнен ряд исследований, в которых были проанализированы результаты применения МТ в комбинированной терапии ПсА. К настоящему времени влияние МТ на основные проявления ПсА продемонстрировано в ряде наблюдательных и рандомизированных клинических исследований. В частности, проводились исследования в широком диапазоне доз – от низких (7,5–15 мг/нед) до высоких – 1–3 мг/кг массы тела [8, 9, 30].

Результаты клинических исследований эффективности метотрексата при псориазе и псориатическом артрите

В 70 и 80-е годы XX в. были опубликованы результаты ряда исследований, посвященных применению МТ при псориазе [31, 32], однако только некоторые из них соответствуют современных требованиям, предъявляемым к клиническим ис-

следованиям. Кроме того, до 1978 г. не использовался индекс PASI, что затрудняет объективную оценку результатов исследований, выполненных в то время [33].

В последние годы эффективность системных препаратов для лечения псориаза оценивалась по доле пациентов, у которых выраженность клинических проявлений псориаза снизилась на 75% от исходного уровня показателя PASI (PASI75). Таким образом, к настоящему времени имеется обширный клинический опыт применения МТ, значительно превышающий объем документальной информации об эффективности препарата, полученной в клинических исследованиях [34].

В 1984 г. было выполнено 12-недельное проспективное, контролируемое исследование, в ходе которого 37 пациентам проводилась пероральная пульс-терапия МТ. Больные принимали препарат в дозе 2,5–5 мг каждые 12 ч по 3 дозы в неделю. Полученный клинический эффект МТ был более выраженным, чем эффект плацебо [35].

Эффективность МТ у больных псориазом оценивали, в частности, в рамках ретроспективного анализа. В 2000 г. U. Haustein и M. Rytter опубликовали результаты 26-летнего ретроспективного исследования, включавшего 157 пациентов, которые получали МТ в низкой дозе (максимальная доза 15–20 мг/нед), при этом средняя кумулятивная доза составила 3394 мг, а средняя продолжительность лечения – 237 нед (4,5 года). Высокая эффективность препарата отмечена у 76% больных, умеренная – у 18%, МТ оказался неэффективным у 6% больных. Побочные эффекты наблюдались у 61% пациентов, в 20% случаев больные вынуждены были прекратить лечение. Помимо прочих, выявлены такие побочные эффекты, как нарушение функции печени, дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), угнетение гематопоэза и выпадение волос [2].

В аналогичном ретроспективном анализе, выполненном группой из Нидерландов, отмечен длительный период отсутствия кожных проявлений у 81% из 113 больных псориазом, получавших максимальную еженедельную дозу МТ 15 мг [36]. С точки зрения методологии эти исследования не удовлетворяли критериям включения, предусмотренным Европейскими рекомендациями S3 по системной терапии псориаза, указанными в Приложении 1 к соответствующей публикации [34].

В двух исследованиях начала 70-х годов XX в. была продемонстрирована высокая эффективность МТ при псориазе: A. Nyfors и соавт (1970) выявили очищение кожи у 62% из 50 пациентов. По мнению авторов Европейских рекомендаций S3, в этой работе отсутствовала подробная информация о том, в какой период проводили оценку результатов, не был использован показатель PASI [32].

Недавно было выполнено рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), включавшее 88 пациентов с псориазом средней и высокой степени тяжести, которых методом случайного отбора распределили на группы получавших МТ (44 пациента, 15–22,5 мг/нед) и циклоспорин (ЦС; 44 пациента, 3–5 мг/кг массы тела). Основным (первичным) оцениваемым показателем был показатель ответа PASI75 через 12 нед, которого достигли 60% больных, получавших МТ, и 71% – ЦС. Однако 40% леченных МТ достигли PASI90 в сравнении с 33% пациентов, леченных ЦС, при этом различия между двумя группами не были статистически значимыми [37].

I. Flytstrom и соавт. (2008) сравнивали эффективность МТ и ЦС в рамках РКИ с участием 68 пациентов с псориазом. Группа из 37 пациентов получала максимальную дозу МТ 15 мг/нед и, кроме того, 5 мг/сут фолиевой кислоты за исключением дней приема МТ. В этой группе через 12 нед наблюдалось уменьшение показателя PASI на 58% по сравнению с исходным, а в группе больных, принимавших ЦС, аналогичный показатель составил 72% [38].

В исследовании CHAMPION (Comparative Study of Humira vs Methotrexate vs Placebo in Psoriasis Patients – Сравнительное исследование хумиры, МТ и плацебо у больных псориазом) проведено сравнение эффективности МТ, адалимумаба (АДА) и плацебо в рамках рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования [39]. Группа АДА (108 пациентов) получила начальную дозу препарата 80 мг подкожно в исходной точке (0-я неделя), а затем по 40 мг каждую 2-ю неделю. Группа МТ (110 пациентов) получала исходно 7,5 мг/нед с постепенным повышением дозы до 25 мг. Через 16 нед первичная конечная точка PASI75 была достигнута у 36% пациентов группы МТ, у 80% – группы АДА и у 19% – группы плацебо. Однако ответ на МТ-терапию продолжал нарастать и через 16 нед, при этом было сделано предположение, что максимальная эффективность в течение запланированного периода наблюдения не была достигнута.

В неконтролируемых исследованиях показано положительное влияние МТ в низких дозах (<15 мг/нед) на симптомы артрита (боль, утренняя скованность), суставной счет и СОЭ [14, 27, 40]. В исследовании L. Espinoza и соавт. (1992) у 38 из 40 больных ПсА (у большинства – полиартрит) на фоне длительного приема (34 мес) МТ в средней дозе 11,2 мг/нед отмечался отличный ответ на терапию [28]. При ПсА доказано положительное влияние МТ на ряд параметров, характеризующих клиническую и лабораторную активность ПсА, включая больных, ранее рефрактерных к другим базисным препаратам. В многоцентровом двойном слепом 6-месячном испытании МТ оказался в 8,9 раза эффективнее, чем ауротиомалат, при существенно меньшем числе побочных эффектов [41]. Положительное влияние МТ на суставной синдром у больных псориазом связывают с его высокой концентрацией в синовиальной жидкости и воспаленных энтезисах.

В.В. Бадокин и Ю.Л. Корсакова (2006) сообщили о высокой эффективности МТ при лечении 100 больных ПсА [3]. Терапия длилась 12 мес. Программу лечения строили индивидуально. Первоначальная доза составляла 10–15 мг/нед, позже при необходимости она могла быть увеличена до 30 мг/нед. МТ назначали как в таблетках внутрь, так и парентерально. После достижения терапевтического эффекта дозу постепенно уменьшали до поддерживающей, обычно не превышавшей 10 мг/нед. Существенный положительный эффект авторы отмечают уже через 3–4 нед после начала терапии. К концу 2-го месяца лечения все показатели активности ПсА (ЧБС и ЧПС, выраженность боли в суставах, индекс Ричи) и функциональный индекс качества жизни HAQ снизились в 2–3 раза, а утренняя скованность – в 16 раз. После 6 мес терапии у больных ПсА отмечено дальнейшее подавление воспалительного процесса в суставах и позвоночнике. У 18,4% больных удалось достичь полной ремиссии и у 63,2% – частичной по индексу DAS. Число

больных с высокой лабораторной активностью уменьшилось почти в 3 раза по сравнению с аналогичным показателем до лечения. В то же время через 1 год терапии МТ индекс рентгенологического прогрессирования Ларсена существенно не изменился.

Важнейшим фактором, влияющим на интерпретацию данных об эффективности МТ при ПсА, является многообразие клинических форм и механизмов развития заболевания. Ни в одном из доступных исследований не изучалась эффективность МТ при ПсА в зависимости от его дозы. Тем не менее наблюдается тенденция, свидетельствующая о том, что относительно низкие дозы МТ, например 12,5 мг/нед и ниже, в целом ассоциируются с меньшей клинической эффективностью препарата [35, 42]. Более выраженный противовоспалительный эффект, а также снижение СОЭ отмечены в рандомизированных исследованиях с применением более высоких доз МТ у больных ПсА [43].

Ряд наблюдательных исследований посвящен изучению влияния МТ в низких (<15 мг/нед) и высоких (>15 мг/нед) дозах на темпы рентгенологического прогрессирования. Показано отсутствие рентгенологического прогрессирования в периферических суставах у больных с длительным течением ПсА (в среднем 8 лет) при использовании МТ в дозах, превышающих 15 мг/нед, особенно при раннем назначении препарата, по сравнению с данными исторического контроля [12]. В то же время не отмечено различий в количестве эрозий в суставах кистей и стоп между группами пациентов, принимавших МТ в дозе <15 мг/нед, и контрольной, включавшей больных ПсА, которые длительно лечились нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или другими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Такие данные были получены в рамках 3-летнего ретроспективного когортного наблюдения за больными ПсА, которым был назначен МТ в дозе <15 мг/нед [44]. Сообщается [40] о наблюдательном проспективном исследовании, в котором установлена клиническая эффективность дозы МТ ⩽15 мг/нед, принимаемой в течение 12 мес (влияние на ЧБС и ЧПС, длительность утренней скованности, общую оценку активности ПсА и интенсивности боли по мнению больного).

Представляют интерес данные недавнего рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, в котором применяли МТ в таблетках в течение 6 мес у 109 больных ПсА (средняя длительность заболевания – 1 год, среднее ЧПС/ЧБС – 6/9, средняя общая оценка активности заболевания по ВАШ – 47 мм). Дозу препарата увеличивали постепенно, каждые 4 нед, с 7,5 до 25 мг/нед к 5-му месяцу терапии, применение глюкокортикоидов (ГК) внутрь не допускалось, кроме однократного внутрисуставного введения ГК в течение всего срока наблюдения. Авторы делают вывод о недостаточной эффективности МТ в таблетках в низкой дозе 15 мг/нед [45]. Несмотря на небольшой объем данных, исследователи предполагают, что еженедельная доза >15 мг является своего рода пороговой, на фоне которой вероятность проявления клинического эффекта МТ повышается.

Важным моментом является раннее начало терапии МТ при ПсА. Лишь в несколько исследований эффективности препарата были включены пациенты с ранним ПсА. При этом сообщается о большей эффективности МТ при ПсА, чем при РА, даже на фоне дозы <15 мг /нед [46, 47].

Во многих исследованиях не были проанализированы данные, касающиеся зависимости терапии МТ от клинической формы ПсА, что, по-видимому, существенно повлияло на результаты наблюдений. Кроме того, при ПсА не изучалось влияние МТ на энтезит, дактилит и спондилит. Есть отдельные наблюдения, свидетельствующие о том, что МТ наиболее широко применяется при ПсА. Показано, что лечение МТ в таблетках в дозе 10–12,5 мг/нед положительно влияет на симптомы артрита и параметры лабораторной активности, причем максимальный эффект лечения отмечался через 6 мес терапии [48].

G. Kingsley и соавт. [49], обобщая результаты ряда наблюдений последних лет, заключают, что МТ не является препаратом выбора при ПсА. Учитывая данные собственных исследований [46], а также результаты E. Lie и соавт., A. Baranauskaite и соавт. [49–51], исследователи делают вывод о том, что МТ в дозе 15 мг/нед не является оптимальным БПВП для лечения ПсА, он более приемлем при умеренной и слабой активности артрита, активном псориазе, эффективен в более высоких дозах или в комбинации с другими препаратами. G. Kingsley и соавт. [49] считают необходимыми изменение подходов к лечению ПсА и пересмотр алгоритмов применения лекарственных средств и режимов лечения.

В целом вопрос об эффективности МТ при определенных клинических вариантах ПсА в настоящее время остается открытым. Учитывая, что сердечно-сосудистые осложнения являются одной из самых распространенных причин смерти пациентов с ПсА или тяжелым псориазом [52], необходимо обратить внимание на сообщения о том, что применение МТ снижает уровень смертности от сердечно-сосудистых осложнений у больных ПсА на 60% [53].

Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения метотрексата и других лекарственных средств при псориазе и псориатическом артрите

В ряде исследований сравнивали эффективность и переносимость МТ и других лекарственных средств, традиционно используемых при ПсА. Так, в одном ретроспективном исследовании было проведено сравнение МТ (в средней дозе 12 мг/нед) и инъекций солей золота (в средней дозе 150 мг в месяц) в течение в среднем 28 мес у больных периферическим ПсА. Установлено, что среди получавших МТ было гораздо больше пациентов со снижением на 50% ЧБС/ЧПС, чем среди получавших препараты золота в течение минимум 6 мес [24].

В другом проспективном РКИ сравнивали применение при ПсА ЦС по 3–5 мг/кг в сутки и МТ в дозе до 15 мг/нед. Установлено, что через 6 и 12 мес показатели ЧБС/ЧПС, суставной индекс Ричи, уровень С-реактивного белка (СРБ), оценка активности болезни врачом и пациентом существенно улучшились в обеих группах, при этом уровень СОЭ значительно снизился только в группе, получавшей МТ [54].

G. Jones и соавт. провели метаанализ эффективности сульфасалазина (СУЛЬФ), ауранофина, этретината, тауредона, азатиоприна и МТ при ПсА. Хотя все препараты были эффективнее плацебо, наиболее выраженный терапевтиче-

ский потенциал отмечен при приеме высоких доз МТ и СУЛЬФ [55].

C. Gomes-Vaquero и соавт. (1996) проанализировали результаты лечения ПсА базисными препаратами и причины их отмены, при этом проспективному изучению были подвергнуты протоколы больных, получавших гидроксихлорохин, ЦСА, D-пеницилламин, тауредон, МТ и СУЛЬФ. Было установлено, что препараты золота и СУЛЬФ чаще вызывали серьезные нежелательные эффекты. Лучшим из исследуемых препаратов оказался МТ как по эффективности, так и по переносимости. Авторы пришли к выводу, что МТ следует использовать в качестве препарата выбора при лечении ПсА [10].

L. Marguerie и соавт. [56] проводили проспективное изучение эффективности базисных препаратов, используемых в клинической практике у больных ПсА. Установлено, что наиболее часто применяются СУЛЬФ, препараты золота, МТ и гидроксихлорохин. Авторы заключили, что МТ и СУЛЬФ – наиболее эффективные препараты при лечении ПсА, причем МТ имеет лучшее соотношение эффективности и возможных рисков возникновения побочных реакций.

Синергичная активность совместного использования МТ и ингибиторов ФНО была зарегистрирована у больных РА, однако в отношении лечения ПсА такие эффекты пока остаются гипотетическими. По данным ряда сообщений о применении ингибиторов ФНО при ПсА, 40–50% пациентов принимали МТ в низких и средних дозах [30].

Оценка безопасности использования метотрексата

Переносимость МТ к настоящему времени изучена относительно хорошо благодаря практически 20-летнему опыту повсеместного его использования в клинической практике. При лечении ПсА нередко наблюдаются обусловленные приемом МТ побочные явления, причем в достаточно широком диапазоне. Главной их причиной становится гибель делящихся клеток, в первую очередь костного мозга, эпителия ЖКТ, гепатоцитов, что способствует формированию симптомокомплекса «цитостатической болезни» [3]. Самые распространенные побочные эффекты препарата хорошо известны: непереносимость со стороны ЖКТ, стоматит и/или изъязвления в полости рта, алопеция и гепатотоксичность. В редких случаях наблюдается такое серьезное осложнение, как токсическое воздействие на костный мозг.

U. Wollina и соавт. [57] проанализировали частоту и тяжесть МТ-индуцированных побочных реакций у 104 пациентов с псориазом и ПсА. Нежелательные эффекты, возникшие в первые 90 дней лечения МТ, обозначали как острые побочные реакции, а побочные реакции, которые появлялись после 3 мес терапии, были классифицированы как хронические. Среди острых побочных реакций (кумулятивная доза <2000 мг) наблюдались анемия, лейкопения, тромбоцитемия, повышение уровня трансаминаз, тошнота, рвота, эрозии полости рта, диарея, запор, гастрит, уретрит/цистит, головная боль, головокружение, нарушение сна. К хроническим реакциям (кумулятивная доза >2000 мг), помимо указанных выше, относились кардиомиопатия, стеатоз печени, цирроз печени (1 случай), инфекции верхних дыхательных путей, опоясывающий герпес, кандидоз ротовой полости, лихорадка, депрессия, психоз. Подчеркивалось, что побочные эффекты в большинстве случаев были умеренно выраженными и преходящими.

Установлено, что в первые 6 мес терапии на долю отказавшихся от МТ по причине побочных эффектов приходится 8–12% [46, 58], при этом МТ переносится больными ПсА лучше, чем другие БПВП, такие как препараты золота, лефлуномид и ЦС [43]. Вероятнее всего в большинстве случаев отказ пациентов от приема МТ связан с побочными эффектами, проявляющимися в первые 6 мес лечения [58].

В настоящее время достигнут консенсус относительно того, что гепатотоксичность МТ при псориазе и ПсА (в частности, цирроз, фиброз и некроз печеночной ткани) встречается гораздо реже, чем считалось раньше, даже среди лиц со спорадическим повышением уровня трансаминаз [59, 60]. Так, в исследовании L. Espinoza и соавт. [28] повышение уровня ферментов печении (АСТ/АЛТ) отмечалось у 1/3 больных из 40 включенных в исследование, причем в биоптатах печени (исследование выполнено у 11 пациентов) в большинстве случаев (в 10 образцах) признаки цирроза не выявлены. Это позволило авторам сделать вывод о том, что в реальной клинической практике нет необходимости в проведении пункционной биопсии печени на фоне лечения МТ.

Представленные данные свидетельствуют о довольно высокой частоте побочных реакций при терапии МТ и возможности развития серьезных осложнений, требующих срочной отмены препарата и неотложной терапевтической коррекции. Однако постоянный контроль за их возникновением, а также своевременные мероприятия, направленные на профилактику и лечение нежелательных явлений, позволяют проводить терапию в течение ряда лет. Поэтому особое внимание следует уделять тщательному клиническому обследованию больных до начала терапии с оценкой, прежде всего состояния печени и почек, регулярному контролю на протяжении всего периода лечения показателей крови, мочи, печеночных тестов.

Необходимо отметить, что снижения частоты побочных эффектов (особенно со стороны ЖКТ) при приеме МТ (в том числе в высоких дозах – до 45 мг/нед) можно с успехом добиться переводом пациентов с приема препарата per os на парентеральное (подкожное, внутримышечное) введение. Отсутствие побочных эффектов при парентеральном приеме расширяет возможности для повышения дозы МТ при возникновении такой необходимости. С учетом современных представлений показания к иммуносупрессивной терапии могут быть расширены – ее следует начинать в ранней стадии заболевания, особенно при тяжелых формах, до появления деструктивных изменений в костно-суставном аппарате.

Заключение. Анализ данных литературы показал, что МТ является эффективным лекарственным средством для лечения псориаза и ПсА. Безусловно для ответа на ряд вопросов необходимы рандомизированные клинические исследования с более совершенным дизайном, использованием более высоких доза МТ и оценкой воздействия препарата на рентгенологические признаки прогрессирования заболевания. Тем не менее в настоящее время МТ является наиболее широко применяемым лекарственным средством для лечения ПсА. По данным исследования P. Helliwell и соавт. [37], МТ используется чаще, чем все другие традиционные лекарственные средства для базис-

ной терапии при ПсА (39% больных). Его часто применяют в разных комбинациях, в том числе с другими БПВП (например, СУЛЬФ), преднизолоном и биологическими препаратами, такими как ингибиторы ФНО. В соответствии с Европейскими рекомендациями S3 по системному лечению псориаза МТ (15–22,5 мг/нед) следует рекомендовать при этом заболевании, а также при ПсА исходя из результатов рандомизированных исследований и большого клинического опыта применения этого препарата.

Недавно Группа по вопросам исследований псориаза и псориатического артрита (GRAPPA) опубликовала единодушно принятые рекомендации экспертов по лечению ПсА, основанные на имеющихся доказательствах. Согласно этим рекомендациям, сегодня МТ используется при периферическом артрите средней и тяжелой степени (степень доказательности В) и клинически значимом поражении кожи (степень доказательности А) [6, 47]. Применение МТ как первого БПВП отражено и в недавно опубликованных рекомендациях по лечению ПсА Европейской антиревматической лиги (EULAR) [61].

Одним из основополагающих принципов этих рекомендаций является то, что ПсА – это гетерогенное и потенциально опасное заболевание, лечение которого основано на мультидисциплинарном подходе. В связи с этим отмечено, что при выявлении у больных факторов неблагоприятного прогноза заболевания (полиартрит, наличие эрозий суставов и функциональных нарушений) МТ следует назначать сразу после их выявления независимо от длительности ПсА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frederiksson T., Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978;157:238–44.
2. Haustein U.F., Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. J Eur Acad Derm Ven 2000;14:382–38.
3. Бадокин В.В., Корсакова Ю.Л. Интенсивная терапия псориатического артрита. 1. Влияние на основные синдромы заболевания. Науч-практич ревматол 2006;4:70–9.
4. Alarcon G.S. Psoriatic arthritis, methotrexate and liver toxicity. J Clin Rheum 2001;7:213–4.
5. Edmundson W.F., Guy W.B. Treatment of psoriasis with folic acid antagonists. AMA Arch Derm 1958;78:200–3.
6. Ritchlin C.T., Kavanaugh A., Gladman D.D. et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68:1387–94.
7. Black R.L., O'Brain W.M., van Scott E.J. et al. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis: double-blind study on 21 patients. JAMA 1964;189:743–7.
8. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexate. Rheum Dis Clin North Am 1997;23:739–55.
9. Cutolom M., Straub R.H. Antiinflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2001;60:729–35.
10. Gomez-Vaquero C., Rodriguez-Moreno J., Ros S. et al. Termination of disease-modifying drugs in psoriatic arthritis: study of 109 courses of treatment. Br J Rheum 1996;36:564–7.
11. Grospham J., Weinblatt M.E. Methotrexate: mechanism of action. Pharmacokinetics, clinical indications, and toxicity. Curr Opin Rheum 1991;3:363–8.
12. Kremer J. M. Toward a better understanding of methotrexate. Arthr Rheum 2004;50:1370–82.
13. Chan E.S.L., Cronstein B.N. Molecular action of methotrexate in inflammatory disease. Arthr Res Ther 2002;4:266–73.
14. Cronstein B.N. Low-doses methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. Pharmacology Rev 2005;57:163–72.
15. Matherly L.H., Wong S.C., Angeles S.M. et al. Distribution of the reduced folate carrier (RFC) versus the high affinity membrane folate binding protein (mFBP) in human tumors and tissues. Proc Am Assoc Cancer Res 1994;35:307–15.
16. Antony A.C. The biological chemistry of folate receptors. Blood 1992;79:2807–20.
17. Jolivet J., Schilsky RL, Bailey B.D. et al. Synthesis, retention and biological activity of methotrexate polyglutamates in cultured human breast cancer cells. J Clin Invest 1982;70:351–60.
18. Nesher G., Moore T.L. The in vitro effects of methotrexate on peripheral blood lymphocytes: modulation by methyl-donors and spermidine. Arthr Rheum 1990;32:954–9.
19. Nesher G., Osborn T.G, Moore T.L. In vitro effects of methotrexate on polyamine levels in lymphocytes from rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Immunol 1996;14:395–9.
20. Nesher G., Osborn T.G, Moore T.L. Effect of treatment with methotrexate, hydroxychloroquine, and prednisolon on lymphocytes polyamine levels in rheumatoid arthritis: correlation with the clinical response and rheumatoid factor synthesis. Clin Exp Rheum 1997;15:343–7.
21. Abraham A.K, Pihl A. Role of polyamines in macromolecular synthesis. Trends Biochem Sci 1981;6:106–7.
22. Furumitsu Y., Yokioka K., Kojima A. et al. Levels of urinary polyamines in patients with rheumatoid arthritis. J Rheum 1993;20:1661–5.
23. Yokioka K., Wakitani S., Yukioka M. et al. Polyamine levels in synovial tissue and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. J Rheum 1992;19:689–92.
24. Kavanaugh A., Ritchlin C. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach for treatment guidelines. J Rheum 2006;33(7):1417–21.
25. Ceponis A., Kavanaugh A. Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis. Clin Exp Rheum 2010;28;5(Suppl 61):132–7.
26. Roenigk H.H., Maibach H.I., Weinstein G.D. Use of methotrexate in psoriasis. Arch Derm 1972;105:363–5.
27. Kragbhalle K., Zachariae E., Zacharlae H. Methotrexate in psoriatic arthritis: A retrospective study. Acta Derm Ven 1983;63:165–7.
28. Espinoza L.R., Zakraoui L., Espinoza C.G. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to Methotrexate therapy. J Rheum 1992;19:872–7.
29. Espinoza L.R., Cuellar M.L. Psoriatic arthritis: Management. In: J.H. Klippel, P.A. Dieppe (Eds). Rheumatology. Mosby, 1998;6:23–6.
30. Singh Y.N., Verma K.K., Kumar A., Malavita A.N. Methotrexate in psoriatic arthritis. J Assoc Physic India 1994;23:860–2.
31. Morison W.L., Momtaz K., Parrish J.A., Fitzpatrick T.B. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. J Am Acad Derm 1982;6:46–51.
32. Nyfors A., Brodthagen H. Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses without any adjunctive therapy. Dermatologica 1970;140:345–55.
33. Frederiksson T., Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978;157:238–44.
34. Pathirana D., Ormerod A.D., Saigag P. et al. European S3-guidelines on systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Derm Ven 2009;23:1–70.
35. Wilikens R.F., Williams H.U., Ward J.R. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. Arthr Rheum 1984;27:376–81.
36. Van Dooren-Greebe R.J., Kupers A.L., Mulder J. et al. Methotrexate revised: effects of long-term treatment in psoriasis. Br J Derm 1994;130:204–10.
37. Helliwell P.S., Taylor W. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis

with disease modifying drugs – comparison of drugs and adverse reactions. J Rheum 2008;35:472–6.
38. Flytstrom I., Stenberg B., Svensson A., Bergbrant I.M. Methotrexate vs Cyclosporine in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. Br J Derm 2008;158:116–21.
39. Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L. et al. Efficiacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs metotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Derm 2008;158:588–96.
40. Link A.A., Kino T., Worth J.A. et al. Ligand-activation of the adenosine A2a receptors inhibits IL-12 production by human monocytes. J Immunol 2000;164:436–42.
41. Pioro M.H., Cash J.M. Treatment of refractory psoriatic arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1995;21(1):129–49.
42. Zachariae H., Zachariae E. Methotrexate treatment of psoriatic arthritis. Acta Derm Ven 1987;67:270–3.
43. Lacaille D., Stein H.B., Raboud J., Klinlhoff A.V. Longterm therapy of psotiatic arthritis: intramuscular gold or methotrexate? J Rheum 2000;27:1922–7.
44. Abu-Shakra M., Gladman D.D., Thorne J.C. et al. Long-term methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. J Rheum 1995;22:241–5.
45. Ricci M., De Marco G., Desiati F. et al. Long-term survival of methotrexate in psoriatic arthritis. Reumatismo 2009;61 (2):125–31.
46. Kingsley G.H., Packham J.C., McHugh N.J. et al. Methotrexate is not disease modifying in psoriatic arthritis: a new treatment paradigm is required. Annual meeting of the British Society for Rheumatology, 2010.
47. Scarpa R., Peluso R., Atteno M. et al. The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: Results of a pilot randomized 6-month trial with methotrexate. Clin Rheum 2008;27:823–6.
48. Ranza R., Marchesoni A., Rosetti A. et al. Methotrexate in psoriatic polyarthritis. J Rheum 1993;20:1804–5.
49. Kingsley G.H., Kowalczyk A., Taylor H. et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. J Rheum 2012;51(8):1368–77.
50. Lie E., Van der Heijde D., Uhlig T. et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69:671–6.
51. Baranauskaite A., Raffayova H., Kungurov N. et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexatenaive patients: the RESPOND study. Ann Rheum Dis 2012;71(4):541–8.
52. Gladman D.D., Ang M., Su L. et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68:131–5.
53. Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Lancet 2002;359:1173–7.
54. Spadaro A., Riccieri V., Sili-Scavaili A. et al. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: A one-year prospective study. Clin Exp Rheum 1995;13:589–93.
55. Jones G., Crotty M., Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000;2. CD000212.
56. Marguerie L., Flipo R.M., Grasdel B. et al. Use of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with psoriatic arthritis. Joint Bone Spine 2002;69:275–81.
57. Wollina U., Stander K., Barta U. Toxicity of methotrexate treatment in psoriasis and psoriatic arthritis - short- and long-term toxicity in 104 patients. Clin Rheum 2001;406:10–15.
58. Lie E., van der Heijde D., Uhlig T. et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69 (4):671–6.
59. Grismer L.E., Gill S.A., Harris M.D. Liver biopsy in psoriatic arthritis to detect methotrexate hepatotoxicity. J Clin Rheum 2001;7:224–7.
60. Taylor W.J., Korendowych E., Nash P. et al. Drug use and toxicity in psoriatic disease: focus on methotrexate. J Rheum 2008;35 (7):1454-7.
61. Gossec L., Smolen J., Gaujoux-Viala C. et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Ann Rheum Dis 2012:71(1):4–12.

Применение эторикоксиба у больных подагрой в реальной клинической практике

М.С. Елисеев, В.Г. Барскова

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Цель *исследования – оценка эффективности и безопасности эторикоксиба (Аркоксиа®) у больных подагрой с острым приступом артрита в реальной клинической практике.*

Материал и методы*. В пилотном открытом исследовании участвовало 30 больных кристалл-верифицированной подагрой (25 мужчин и 5 женщин, средний возраст – 52,4±13,5 года). Включали больных с наличием артрита, в том числе ранее без эффекта принимавших другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Всем больные получали эторикоксиб (Аркоксиа®) в течение 7 дней в дозе 120 мг/сут, при сохранении артрита – еще 7 дней 90 мг/сут. До и через 7 дней терапии, а у больных, принимавших эторикоксиб в течение 14 дней, через 14 дней терапии были оценены: суставной индекс, индексы припухлости, гиперемии, боль в покое и при движении по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), переносимость терапии по мнению больного. При первом и последующих визитах проводили биохимическое исследование крови, клинический анализ крови.*

Результаты исследования. *Через 7 дней терапии приступ артрита был купирован у 24 из 28 больных, через 14 дней артрит сохранялся у только 1 больного, но число пораженных сустав сократилось с 8 до 2. Через 7 дней отмечено снижение среднего показателя СОЭ: с 37,2±10,2 (до приема эторикоксиба) до 15,3±8,3 мм/ч (p<0,001), боли по ВАШ в покое с 48,6±21,4 до 5,2±3,5 мм (p<0,001), индексов припухлости (p<0,001), гиперемии (p<0,001), суставного индекса (p<0,001). У 2 больных с исходно неконтролируемой артериальной гипертензией препарат был отменен из-за повышения АД, в 1 случае к моменту завершения курса терапии отмечался периорбитальный отек. Повышения сывороточных уровней печеночных ферментов, уровня креатинина и мочевины, скорости клубочковой фильтрации не зафиксировано.*

***Выводы**. Эторикоксиб (Аркоксиа®) высокоэффективен и безопасен при применении у больных с острым подагрическим артритом, в том числе при отсутствии эффекта от предшествующей терапии НПВП и в случае олиго- и полиартрита.*

***Ключевые слова:** подагра, артрит, эторикоксиб.*
Контакты**: Виктория Георгиевна Барскова **barskova@irramn.ru

Use of etoricoxib in patients with gout in real clinical practice

M.S. Eliseyev, V.G. Barskova
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

***Objective**: to evaluate the efficacy and safety of etoricoxib (Arcoxia®) in gouty patients with an acute arthritis attack in real clinical practice.*
***Subjects and methods**. Thirty patients (25 men and 5 women; mean age 52.4±13.5 years) with crystal-verified gout participated in the pilot open-label study of the patients with arthritis, including those who had taken other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) without any effect. All the patients received etoricoxib (Arcoxia®) in a dose of 120 mg/day for 7 days and, if arthritis persisted, in a dose of 90 mg/day for 7 more days. The authors estimated an articular index, swelling and hyperemia indices, resting and movement pain by a visual analogue scale (VAS), therapy tolerance in the patient's opinion before and 7 days after therapy and, in the patients taking etoricoxib for 14 days, after 14 days of therapy. Biochemical and clinical blood tests were carried out at the first and subsequent visits.*
***Results**. Seven days after therapy, an arthritis attack was abolished in 24 of the 28 patients, following 14 days, arthritis persisted only in 1 patient, but the number of affected joints reduced from 8 to 2. Following 7 days, there was a reduction in the mean erythrocyte sedimentation rate from 37.2±10.2 (before etoricoxib intake) to 15.3±8.3 mm/h (p<0.001), VAS resting pain from 48.6±21.4 to 5.2±3.5 mm (p<0.001), swelling (p<0.001) and hyperemia (p< 0.001) indices, and articular index (p<0.001). In 2 patients with baseline uncontrolled arterial hypertension, the drug was discontinued because of elevated blood pressure; periorbital edema was noted in one case by the end of a therapy course. There were no increases in the serum levels of liver enzymes, in the concentrations of creatinine and urea, and in glomerular filtration rate.*
***Conclusion**. Etoricoxib (Arcoxia®) is highly effective and safe when used in patients with acute gouty arthritis, including those who had not benefited from previous NSAID therapy and those with oligo- and polyarthritis.*

***Key words:** goat, arthritis, etoricoxib.*
Contact**: Viktoria Georgiyevna Barskova **barskova@irramn.ru

Острый подагрический артрит является одним из самых болезненных заболеваний этой группы. Именно в этот период из-за стремления быстро облегчить боль врачи и больные совершают значительное число терапевтических ошибок. Больные принимают громадное количество анальгетиков, используют невероятные их комбинации и дозы. К тому же Интернет «помогает» больным, которые не могут правильно трактовать специфические данные, сделать ряд ошибок, приводящих к ухудшению течения артрита, например начать прием аллопуринола во время приступа, отказаться от еды и т. д. Врачи тоже совершают стандартные ошибки: назначают пациентам физиотерапию, введение в сустав глюкокортикоидов (ГК), не учитывая имеющиеся противопоказания. Одной из излюбленных и вряд ли быстро искоренимых ошибок является необычайный пиетет перед внутривенным или внутримышечным введением препаратов. Полагают, что это самый быстрый способ не только подействовать на симптом, но и, якобы, избежать негативного влияния на желудок. В 2000 г. ВОЗ опубликовала данные метаанализа, свидетельствующие о том, что способ введения (внутримышечный, внутривенный, ректальный или пероральный) нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), витаминов, гормонов и антибиотиков не влияет на быстроту и выраженность эффекта, как и на частоту нежелательных явлений, зарегистрированных для каждого класса препаратов [1]. По-видимому, свойства собственно молекулы имеют большее значение, чем форма введения. В связи с этим необходимо отдавать предпочтение препаратам, рекомендуемым для использования при острой боли.

Если обратиться к рекомендациям Британского общества ревматологов по лечению больных с острым подагрическим артритом, то одна из рекомендаций гласит: быстро действующие НПВП в максимальных дозах являются препаратами выбора в случае отсутствия противопоказаний [2].

Новым препаратом для лечения острой боли, в том числе и острого подагрического приступа, является эторикоксиб 120 мг. Мы видим, по крайней мере, пять главных причин, которые обусловливают актуальность его применения при остром подагрическом артрите.

1. Быстрота эффекта и длительность действия однократной дозы.

Для больных с острым артритом едва ли не самым важным показателем является быстрота эффекта. В ряде исследований установлено, что эторикоксиб 120 мг характеризуется не только быстрым началом действия (в среднем 24 мин до наступления ощущаемой аналгезии), но и сохранением эффекта в течение 24 ч. Это крайне важный показатель для повышения приверженности больных лечению [3]. При использовании Кохрановской базы данных показано, что у эторикоксиба самое длительное время до повторного приема по сравнению с такими препаратами, как рофекоксиб, дифлунизал, оксикодон+парацетамол, люмиракоксиб, напроксен, целекоксиб, ибупрофен, диклофенак, лорноксикам, парацетамол, кодеин, и их возможными комбинациями [4].

Важно помнить! Повышение максимальной дозы любого НПВП ничего не дает в отношении аналгезии, однако количество нежелательных явлений растет. Это относится и к сочетанию НПВП с другими НПВП и парацетамолом [5].

2. Высокий потенциал проникновения в спинномозговую жидкость.

На различных моделях неоднократно показано, что воспалительные изменения на периферии (в результате травмы, хирургического вмешательства, артрита) вызывают дизрегуляцию воспалительных простагландинов и ЦОГ2 не

только в месте поражения, но и в ЦНС. Это может вносить вклад в феномен гипералгезии. Поэтому проникновение молекул НПВП в спинномозговую жидкость может приносить дополнительную пользу для купирования болевых ощущений. Среди селективных НПВП – сНПВП (анализировали вальдекоксиб, рофекоксиб и целекоксиб) эторикоксиб имеет наибольший потенциал проникновения в спинномозговую жидкость, и через 2 ч определяется самая высокая его концентрация [6].

3. Количество больных, которых нужно пролечить препаратом для достижения 50% уменьшения боли в течение 4–6 ч у 1 больного (Number needed to treat – NNT).

NNT – популярный показатель эффективности лечебных мероприятий, с помощью которого легко сравнивать различные лекарственные препараты. NNT наиболее информативен, если его рассчитывают на основании результатов систематизированных обзоров рандомизированных контролируемых исследований, так как в подобных обзорах анализируются вся доступная информация и большое число больных. NNT – лишь один из показателей, которые учитывают при выборе препарата [7]. Существует много других факторов, в том числе риск нежелательных явлений, стоимость и т. п.

Эторикоксиб 120 мг по данному показателю недостоверно уступает только более высоким дозам эторикоксиба (180–240 мг) и сочетанию оксикодона 10 мг и парацетамола 1000 мг. Этот показатель для эторикоксиба составил <2 больных. NNT для остальных препаратов, которые вошли в данный анализ, не превышал таковой эторикоксиба 120 мг [8].

4. Риск кардиоваскулярных катастроф.

Известно, что риск смерти от любой причины у больных с подагрическим артритом (особенно старше 66 лет) высокий, независимо от наличия кардиоваскулярных заболеваний и проводимого лечения. При этом риск развития инфаркта миокарда высок в течение 60 дней. Интересны данные американских авторов, которые показали, что риск смерти от любой причины у больных, обратившихся в пункт скорой помощи с острым подагрическим артритом, высокий. Однако этого не наблюдается в госпиталях [8]. Возможно, данный факт обусловлен степенью контроля за пациентом и риском кардиоваскулярных событий.

Представляется крайне важным учет риска возникновения нежелательных явлений при приеме НПВП. Один из последних метаанализов кардиоваскулярных рисков объединил 31 исследование, включавшее 116 429 больных и более 115 000 человеко-лет наблюдения [9]. Анализировали следующие препараты: эторикоксиб, диклофенак, напроксен, целекоксиб, люмиракоксиб, ибупрофен, рофекоксиб и плацебо. Доказательная база, достаточная для включения в данный метаанализ, для других препаратов отсутствовала. В итоге все препараты находились в зоне повышенного риска развития различных кардиоваскулярных исходов. В отношении возникновения инфаркта миокарда у эторикоксиба риск был невысокий и не превышал таковой у диклофенака и напроксена.

5. Безопасность у больных подагрой.

Было проведено 2 двойных слепых рандомизированных 7-дневных контролируемых исследования, в которых сравнивали эторикоксиб и индометацин у пациентов с атакой острого подагрического артрита [10, 11]. В первое исследование вошло 150 пациентов (11 стран), во второе – 189 пациентов (8 стран). Сравнивали следующие дозы: эторикоксиб 120 мг 1 раз в день или индометацин 50 мг 3 раза в день. Эффективность препаратов была одинаковой, однако нежелательных явлений, связанных с препаратом, отмечалось в 2 раза больше при приеме индометацина по сравнению с эторикоксибом. Отмена препарата также чаще наблюдалась в группе индометацина.

Таким образом, собрана внушительная база, доказывающая целесообразность применения эторикоксиба 120 мг для лечения острой боли, в том числе и подагрического артрита.

У амбулаторных больных с подагрическим артритом мы наблюдали быстрый и выраженный анальгетический эффект эторикоксиба, что явилось основанием для сбора материала об эффективности и безопасности эторикоксиба в реальной клинической практике.

Материал и методы. *Общая схема (структура) и план исследования:* пилотное (открытое несравнительное) 2-недельное исследование для оценки эффективности и безопасности препарата эторикоксиб у 30 больных подагрическим артритом. Исследование больных подагрическим артритом, принимающих в течение 7 дней 120 мг эторикоксиба, при необходимости – продолжение терапии эторикоксибом в дозе 90 мг 7 дней.

Популяция больных: 30 больных (25 мужчин и 5 женщин) кристалл-верифицированной подагрой в возрасте от 27 лет до 73 лет (средний возраст – 52,4±13,5 года). Средняя длительность заболевания – 5,9±3,1 года.

Больных, предварительно принимавших НПВП, включали в исследование при соблюдении следующих условий: а) отсутствие купирования артрита при приеме другого НПВП в течение 14 дней; б) дозы ранее принимаемых препаратов не должны превышать среднесуточные (для индометацина ⩽100 мг, диклофенака ⩽150 мг, нимесулида ⩽200 мг, мелоксикама ⩽15 мг).

Критериями исключения служили: наличие хронического артрита с вовлечением >10 суставов и неэффективностью НПВП и ГК в течение 3 мес (т. е. тяжелая активная подагра и/или подагрический статус, наличие прямых показаний для назначения ГК); наличие прямых противопоказаний для назначения НПВП (почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с приемом диуретиков, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт, коронарное шунтирование в течение предшествующего года, 3-кратное увеличение уровня АЛТ и АСТ в сыворотке крови, обострение язвенной болезни в течение предшествующих 6 мес, достоверный диагноз осложненной язвенной болезни); наличие в анамнезе гепатита В и С, ВИЧ-инфекции; наличие злокачественных новообразований, выявленных в течение последних 5 лет; прием антикоагулянтов, антиагрегантов, диуретиков, ГК, колхицина на момент включения в исследование; прием аллопуринола менее чем за 3 мес до включения в исследование (риск обострений); наличие аллергических реакций на НПВП (в том числе на аспирин).

Оценка пациентов:

1) индекс припухлости суставов, баллы: 0 – нет припухлости, 1 – пальпируемая припухлость, 2 – видимая припухлость, 3 – выраженная припухлость;

2) гиперемия кожных покровов над суставом, баллы: 0 – нет, 1 – неяркая, слабая, 2 – средняя, умеренная, 3 – выраженная;

3) суставной индекс, баллы: 0 – нет боли, 1 – боль при пальпации, о которой больной говорит, 2 – боль при пальпации, заставляющая больного скорчить гримасу, 3 – боль при

пальпации, заставляющая больного отдернуть пораженную конечность;

4) боль в покое и при движении, оцениваемая по ВАШ, в мм;

5) учет нежелательных явлений, побочных эффектов терапии;

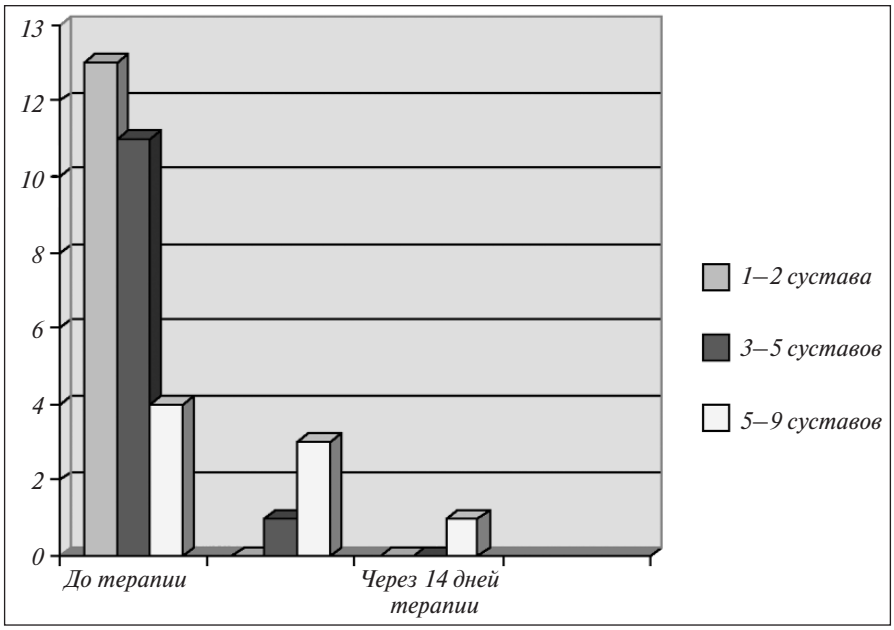
6) оценка приверженности больных терапии – оценка эффективности и переносимости эторикоксиба пациентом;

Для оценки безопасности препарата выполняли:

1) клинический анализ крови (при первом и последнем визите);

2) биохимическое исследование крови: креатинин, мочевина, мочевая кислота, АСТ, АЛТ, билирубин, γ-ГТ (при каждом визите);

3) измерение АД – до назначения терапии, а также на 8-й и 14-й день приема препарата, ручным методом в дневное время, в состоянии покоя, положении сидя, по методу Н.С. Короткова, не менее 3 раз с перерывом 5 мин.



Число больных с наличием артрита до, через 7 и 14 дней терапии эторикоксибом (Аркоксиа®) в зависимости от числа пораженных суставов

Продолжительность лечения эторикоксибом составляла 7 дней по 120 мг, в дальнейшем при необходимости назначали эторикоксиб 90 мг до 14 дней. На 8-й день принимали решение о продлении приема препарата.

Сопутствующее лечение (антигипертензивная, сахароснижающая терапия) не меняли, если оно было назначено ранее. Больные продолжали прием антигиперурикемической терапии, если принимали аллопуринол в стабильной дозе более 3 мес.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft. Inc., США). Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений.

Результаты и обсуждение. Средний возраст 30 включенных в исследование больных подагрой (25 мужчин и 5 женщин) составил 52,4±13,5 года (от 27 лет до 73 лет). Средняя длительность заболевания – 5,9±3,1 года Из 30 больных исследование закончили 28.

Медиана и интерквартильный размах числа припухших суставов на момент осмотра составили 2 [1; 3]. У 13 больных на момент начала терапии был артрит 1–2 суставов, у 11 больных – 3–5 суставов и у 4 больных >5 суставов. К 7-му дню приступ артрита был купирован у 24 из 28 больных, закончивших недельный курс терапии, и только у 4 пациентов потребовалось продолжение лечения. Было отмечено, что в случае моно- или олигоартрита приступ купировался у всех больных к концу 1-й недели приема эторикоксиба (Аркоксиа®) и только при наличии артрита >4 суставов в нескольких случаях потребовалось продолжить терапию. У 3 из этих больных исходное число воспаленных суставов было >5 (у 1 пациента – 6, у 1 – 7, у 1 – 8), еще у 1 больного было поражено 4 сустава. Все они продолжили прием эторикоксиба (Аркоксиа®) в дозе 90 мг/сут, и к концу 2-й недели лечения артрит не был купирован только у 1 больного с максимальным числом пораженных суставов, но их число сократилось с 8 до 2 (см. рисунок).

Терапия эторикоксибом (Аркоксиа®) характеризовалась существенным уменьшением или полным отсутствием боли у всех без исключения больных. Все пациенты отметили уменьшение боли уже после первого приема препарата. Среднее значение боли по ВАШ к концу 1-й недели терапии эторикоксибом снизилось с 74,9±15,9 до 15,7±9,0 мм ($p<0,0001$). Параллельно клиническому улучшению проходило снижение СОЭ: с 37,2±10,2 мм/ч (до начала приема эторикоксиба) до 15,3±8,3 мм/ч ($p<0,001$).

Динамика суставного индекса, индекса припухлости, индекса гиперемии, а также боли, оцениваемой по ВАШ, до начала и через 7 дней терапии эторикоксибом (Аркоксиа®) представлена в табл. 1.

Переносимость препарата была оценена как хорошая и отличная подавляющим большинством пациентов. На отличную эффективность препарата указали 17 больных, на хорошую – 8, на удовлетворительную – 2, на неудовлетворительную – 3.

Принципиально важным результатом исследования было редкое развитие серьезных побочных эффектов, которые могли бы послужить причиной отмены препарата. Препарат был отменен только у 2 больных с исходно неконтролируемой артериальной гипертензией, у которых во время приема эторикоксиба (Аркоксия®) регистрировалось клинически значимое повышение АД (им была проведена коррекция гипотензивной терапии). Еще у 1 больной отмечался периорбитальный отек (развился к моменту завершения курса терапии, на 7-й день приема препарата), к этому времени артрит у этой пациентки был полностью купирован. Повышения сывороточных уровней печеночных ферментов, уровня креатинина и мочевины, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных не зафиксировано (табл. 2). Среднее систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД), измеренное до начала и на 7-й день терапии, было сопоставимым: САД составило соответственно 129±32 и 131±33 мм рт. ст., ДАД – 86±27 и 87±31 мм рт.ст.

Личные впечатления практикующих врачей от применения лекарственных препаратов часто далеки от мнений, основанных на анализе результатов «рафинированных» маркетинговых исследований. Обобщение собственных данных,

Таблица **1**. *Динамика показателей, отражающих течение артрита у больных подагрой до и через 7 дней терапии эторикоксибом (Аркоксиа®), M±SD*

Показатель	До терапии (n=30)	Через 7 дней терапии (n=28)
Суставной индекс, баллы	2,15±0,93	0,30±0,13
Индекс припухлости, баллы	2,07±1,15	0,18±0,10
Индекс гиперемии, баллы	1,96±0,93	0,13±0,04
ВАШ, мм:		
в покое	48,6±21,4	5,2±3,5
при движении	74,9±15,9	15,7±9,0

Примечание. p<0,001.

Таблица **2**. *Динамика лабораторных показателей у больных подагрой, получавших эторикоксиб (Аркоксиа®) 120 мг/сут, M±SD*

Показатель	До терапии (n=30)	Через 7 дней терапии (n=28)
Креатинин, ммоль/л	82,4±29,7	83,5±30,4
Мочевина, мкмоль/л	6,5±2,0	6,8±1,8
СКФ, Ед/л	91,5±33,2	78,5±39,5
АЛТ, Ед/л	16,8±4,7	17,2±5,3
АСТ, Ед/л	21,1±7,6	22,6±5,4
Hb, г/л	134±15	136±9
СОЭ, мм/ч	37,2±10,2*	15,3±8,3*

Примечание. При сопоставлении показателей до и после лечения различия недостоверны. * – p=0,02.

полученных при максимальном соответствии реальной клинической практике, формирование отношения к препарату по сути являются целью настоящего исследования. Мы указали пять основных причин, которые делают актуальным применение препарата у больных подагрой. И хотя исследование не ставило перед собой цели их подтверждения, можно предположить, что полученные нами результаты являются отражением лежащих в их основе преимуществ. В частности, результаты нашей работы показали, что прием эторикоксиба (Аркоксиа®) приводил к купированию приступа подагрического артрита не только при моно- или олигоартрите, но и в большинстве случаев даже у самой тяжелой когорты больных – с наличием полиартрита, в том числе при неэффективности предшествующей терапии НПВП. При этом эффект препарата был обратно пропорционален тяжести артрита: в случае моноартрита или артрита 2 суставов приступ купировался через 1 нед терапии; при поражении 3–5 суставов 2-недельный курс терапии потребовался 3 из 4 больных, а в 1 случае, при поражении сразу 8 суставов, терапия была продолжена и сверх обусловленного рамками исследования срока. Оправдали ожидания и результаты исследования в отношении безопасности препарата. Так, лекарственно-индуцированные нежелательные явления зарегистрированы всего в 3 случаях. И хотя доза эторикоксиба (Аркоксиа®) была максимальной, ни один из больных не предъявлял жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, почек, гепатобиллиарной системы или показателей крови. Наконец, клинически значимое повышение АД отмечено только у 2 больных с отсутствием адекватной гипотензивной терапии.

Таким образом, полученные нами результаты констатируют возможность эффективного и безопасного применения эторикоксиба (Аркоксиа®) у больных с приступом подагрического артрита, в том числе при неэффективности проводившейся ранее терапии другими НПВП и в случае олиго- и полиартрита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reeler A.V. Anthropological perspectives on injections: a review. Bull World Health Organ 2000;78(1):135–43.
2. Jordan K., Cameron J.S., Snaith M. et al. British Society for Rheumatology and British health Professionals in Rheumatology Guideline for the management of Gout. Rheumatology 2007;46:1372–4.
3. Malmstrom K., Sapre A., Couglin H. et al. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. Clin Ther 2004;26(5):667–79.
4. Moore R.A., Derry S., McQuay H.J., Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2011;9: CD008659.
5. Doherty M., Hawkey C., Goulder M. et al. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. Ann Rheum Dis 2011;70(9):1534–41.
6. Renner B., Zacher J., Buvanendran A. et al. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery – a pilot study. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2010; 381(2):127–36.
7. Moore A., McQuay H. Numbers needed to treat derived from meta analysis. NNT is a tool, to be used appropriately. BMJ 1999;319(7218):1200.
8. Thanassoulis G., Brophy J.M., Richard H., Pilote L. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. Arch Int Med 2010;170(15):1358–64.
9. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ 2011;342:c7086.
10. Schumacher H.R. Jr, Boice J.A., Daikh D.I. et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. BMJ 2002;324(7352):1488–92.
11. Rubin B.R., Burton R., Navarra S. et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. Arthr Rheum 2004;50:598–606.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Качество жизни больных ревматоидным артритом на фоне терапии ритуксимабом

Т.А. Раскина, М.В. Королева

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России

Цель *исследования – оценить влияние ритуксимаба (РТМ) на качество жизни (КЖ) больных ревматоидным артритом (РА) по результатам общего опросника EQ-5D.*

Материал и методы. *Под наблюдением находилось 98 пациентов с достоверным диагнозом РА. Все больные были рандомизированы в две группы в зависимости от варианта базисной терапии: 1-я группа – 56 больных, находившихся на комбинированной терапии метотрексатом (МТ; средняя доза – 13,72±0,06 мг/нед) и ритуксимабом (РТМ) по стандартной схеме; 2-я группа – 42 пациента, получавших монотерапию МТ (средняя доза – 12,6±0,08 мг/нед). Период наблюдения составил 24 мес. Для оценки КЖ использовали международный опросник EQ-5D.*

Результаты исследования. *При заполнении опросника EQ-5D исходно проблемы со здоровьем отметили в той или иной степени все больные РА. Через 1 год терапии установлено статистически значимое увеличение индекса здоровья как в 1-й, так и во 2-й группе: 0,61±0,04 и 0,63±0,07 (p<0,05 и p<0,05 соответственно). Выявлено статистически значимое увеличение показателя визуально-аналоговой шкалы у больных РА в 1-й группе через 12 мес (46,7±6,3 мм, p<0,05) и 24 мес (49,3±11,4 мм; p<0,05) относительно исходных данных.*

Заключение*. Удовлетворительный терапевтический эффект отмечен только в группе пациентов, получавших комбинированную терапию МТ и РТМ, тогда как в группе, находившейся на монотерапии МТ, он был минимальным.*

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, ритуксимаб, качество жизни, опросник EQ-5D.*

Контакты*: Татьяна Алексеевна Раскина* ***rassib@mail.ru***

Quality of life in patients with rheumatoid arthritis during rituximab therapy

T.A. Raskina, M.V. Koroleva

Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation

Objective*: to evaluate the effect of rituximab (RTM) on quality of life (QL) in patients with rheumatoid arthritis (RA) from the results of EQ-5D questionnaire total scores.*

Subjects and methods. *Ninety-eighty patients with a valid diagnosis of RA were followed up. All the patients were randomized to two groups according to the basic therapy option: 1) 56 patients on combination therapy with methotrexate (MT; mean dose 13.72±0.06 mg weekly) and rituximab (RTM) by the standard regimen; 2) 42 patients receiving only MT (mean dose 12.6±0.08 mg weekly). The follow-up was 24 months. The international EQ-5D questionnaire was employed to assess QL.*

Results*. While filling out the EQ-5D questionnaire, all the patients with RA mentioned baseline health problems to one extent or another. One year after therapy, there was a statistically significant increase in health index in both Groups 1 and 2: 0.61±0.04 and 0.63±0.07 (p<0.05 and p<0.05, respectively). Group 1 showed a statistically significant rise in VAS scores at 12 (46.7±6.3 mm; p<0.05) and 24 (49.3±11.4 mm; p<0.05) months versus at baseline.*

Conclusion*. There was a satisfactory therapeutic effect only in the MT + RTM combination group whereas there was a minimal one in the MT monotherapy group.*

Key words: *rheumatoid arthritis, rituximab, quality of life, EQ-5D questionnaire.*

Contact*: Tatiana Alekseyevna Raskina* ***rassib@mail.ru***

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, приводящее к раннему нарушению функционального сотояния пациентов, временной, а затем и стойкой потере трудоспособности. Деструкция суставов как исход медленно или быстро прогрессирующего симметричного эрозивного артрита, вовлечение в процесс других органов и систем, нежелательные побочные эффекты терапии, редкие длительные ремиссии приводят к значительным не только функциональным, но и социальным ограничениям, влияя на психологическое состояние пациентов, значительно ухудшая качество жизни (КЖ) [1].

КЖ, являясь интегральной характеристикой различных сфер функционирования человека, основано на субъективном восприятии [2] и в медицинском понимании этого термина всегда связано со здоровьем [3]. КЖ является одним из ключевых понятий современной медицины, позволяющих проводить анализ составляющих жизнедеятельности человека в соответствии с критериями ВОЗ [4]. Инструменты оценки КЖ (общие и специфические опросники), разработанные экспертами ведущих мировых клинических центров в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиями Good Clinical Practice (GCP), создали возможность количественной оценки основных сфер жизнедеятельности человека. Применение их вместе с другими общепринятыми клиническими, лабораторными и инструментальными методами исследования позволяют расширить представление врача о состоянии больного в целом.

Таблица **1**. *Клиническая характеристика больных РА в зависимости от варианта базисной терапии*

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	n	%	n	%
Пол:				
женщины	46	82,2	33	78,6
мужчины	10	17,8	9	21,4
Возраст, годы				
моложе 50	27	48,2	20	47,6
старше 50	29	51,8	22	52,4
Длительность заболевания, годы				
>5 лет	7	12,5	9	21,4
<5 лет	49	87,5	33	78,6
Иммунологическая характеристика:				
серопозитивный РА	51	91,1	36	85,7
серонегативный РА	5	8,9	6	14,3
Активность по DAS28:				
низкая (<3,2)	0	0	11	26,2
средняя (3,2–5,1)	7	12,5	12	28,6
высокая (>5,1)	49	87,5	19	45,2
Рентгенологическая стадия:				
I	0	0	0	0
II	18	32,1	8	19,0
III	29	51,8	29	69,0
IV	9	16,1	5	12,0
Функциональный класс:				
I	0	0	0	0
II	35	62,5	24	57,1
III	21	37,5	18	42,9
IV	0	0	0	0

Общие опросники (SF-36, EQ-5D и др.) измеряют широкий спектр функций восприятия здоровья и используются для сравнения КЖ пациентов, страдающих различными заболеваниями, а также для оценки КЖ в популяции, тогда как специфические инструменты ориентированы в большей степени на проблемы, связанные с определенными заболеваниями.

Бурный прогресс биологии и медицины в конце XX в. нашел практическое отражение в расширении возможностей фармакотерапии РА и других воспалительных ревматических заболеваний. С помощью методов биотехнологии были созданы принципиально новые противовоспалительные препараты, объединенные общим термином «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП), применение которых благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза этого заболевания теоретически хорошо обосновано и позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии РА [5]. Созданы национальные регистры пациентов, получающих эти препараты с целью проспективного длительного наблюдения и оценки клинико-рентгенологического, клинико-иммунологического и антидеструктивного эффекта [6]. Одним из представителей ГИБП является анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ) – химерные высокоаффинные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток.

КЖ больных РА на фоне терапии РТМ было оценено в нескольких больших многоцентровых рандомизированных исследованиях. Оценка параметров КЖ в большинстве исследований проводилась по общему опроснику SF-36 и специфическому опроснику HAQ. Так, в исследование REFLEX было включено 520 больных РА, у которых, по крайней мере, один ингибитор ФНОα был неэффективным или непереносимым [1, 7]. У большинства больных наблюдалось улучшение параметров КЖ по специфическому опроснику HAQ и суммарным измерениям, предусмотренным общим опросником SF-36, причем по показателям как суммарного физического, так и психологического здоровья. В начале исследования все пациенты имели выраженные нарушения функционального состояния. Через 24 нед терапии РТМ был получен хороший клинический эффект по показателям КЖ (HAQ=0,4), а в группе плацебо у большинства больных отсутствовало даже минимальное клинически значимое улучшение параметров КЖ [8].

Разница по суммарным шкалам общего опросника оценки КЖ SF-36 для физического и психологического здоровья в группе РТМ соответствовала 4,7 (PCS) и 5,8 (MCS) балла, а в группе плацебо существенно не изменилась (разница показателей 1,3 и 0,9 балла соответственно). Обнаружено существенное улучшение показателей КЖ по всем шкалам SF-36 у больных РА в группе РТМ в сравнении с группой плацебо, в которой достоверное улучшение КЖ не выявлено; лишь по шкале ролевого физического функционирования разница между значениями до и после лечения приближалась к минимально значимым изменениям (8,40 балла).

Таким образом, РТМ достоверно превосходил плацебо по влиянию на КЖ пациентов, различия были статистически значимы (p<0,0001) [1].

В исследовании DANCER [9] была изучена взаимосвязь дозы РТМ (2 инъекции по 500 или 1000 мг) с клиническими показателями и показателями КЖ у 465 пациентов РА. Установлено, что комбинированная терапия РТМ и метотрексатом (МТ) была достоверно эффективнее монотерапии МТ. Исходное значение HAQ у пациентов всех групп было сравнимым. Повторные курсы терапии не уступали по эффективности первому введению препарата, а прием таблетированных глюкокортикоидов (ГК) перед введением РТМ не влиял на эффективность терапии, но снижал частоту инфузионных реакций.

При выборе опросников для оценки КЖ важно принимать во внимание то, что для использования в клинико-экономическом исследовании предпочтение отдается тем из них, которые представляют результат оценки КЖ в виде единого итогового балла от 0 до 1. К ним, в частности, относится общий опросник EQ-5D. Это опросник общего характера, он прост для заполнения, широко применяется в разных странах и дает в ходе обработки собранных данных еди-

Таблица **2**. *Состояние здоровья больных РА по данным общего опросника EQ-5D в зависимости от варианта базисной терапии*

Состояние здоровья	1-я группа		2-я группа		p (1-я группа по сравнению со 2-й группой)
	n	%	n	%	
Передвижение в пространстве:					
не нарушено	1	1,8	3	7,1	0,93
незначительно нарушено	55	98,2	39	92,9	0,87
прикован к кровати	0	0	0	0	–
Самообслуживание:					
не нарушено	5	8,9	11	26,2	0,006
незначительно нарушено	47	83,9	28	66,7	0,02
не может сам мыться и одеваться	4	7,1	3	7,1	1,0
Повседневная активность:					
не нарушена	8	14,3	13	30,1	0,04
незначительно нарушена	45	80,4	21	50	0,022
не может выполнять повседневные дела	3	5,6	8	19,9	0,04
Боль и дискомфорт:					
отсутствуют	0	0	0	0	–
небольшая боль и дискомфорт	24	42,8	21	50	0,76
сильная боль и дискомфорт	32	57,2	21	50	0,91
Тревога и депрессия:					
отсутствуют	3	5,3	18	42,9	0,002
небольшая тревога и депрессия	37	66,1	18	42,9	0,032
выраженная тревога и депрессия	16	28,6	6	21,4	0,92

ный балл для оценки КЖ от 0 до 1, что обеспечивает возможность его использования в клинико-экономических исследованиях. Данный опросник, разработанный коллективом ученых из нескольких стран Западной Европы, рекомендуется авторами пособий по экономической оценке медицинских технологий как один из возможных вариантов для оценки полезности вмешательств при проведении анализа затраты – польза [10]. Он широко используется в различных клинических ситуациях, в том числе при оценке КЖ больных ревматологического профиля [11, 12].

Цель настоящего исследования – оценить влияние РТМ на КЖ больных РА по результатам применения общего опросника EQ-5D.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 98 пациентов с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов (1987). Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации относительно этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: наличие РА, согласие больных на участие в исследовании, постоянный прием МТ в стабильной дозе, прием кальция и витамина D в рекомендованных дозах. *Критерии исключения*: наличие хронических заболеваний, влияющих на костный метаболизм (гиперкортицизм, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования, заболевания паращитовидных и щитовидных желез, гипогонадизм, синдром мальабсорбции, алкоголизм, синдром длительной иммобилизации, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность), частичная или полная гастрэктомия, овариэктомия, прием диуретиков, системных глюкокортикоидов более 3 мес, отказ больных от участия в исследовании.

Больные были разделены на 2 группы в зависимости от варианта базисной терапии: 1-я группа – 56 больных, получавших РТМ по стандартной схеме: 1000 мг в 1-й и на 15-й день 1 раз в 12 мес (доза РТМ 4000 мг) в комбинации с МТ (средняя доза 13,72±0,06 мг/нед); 2-я группа – 42 пациента, получавших только МТ в аналогичных дозах (средняя доза 12,6±0,08 мг/нед). Период наблюдения составил 24 мес.

Клиническая характеристика больных РА представлена в табл. 1.

Группы больных с различными вариантами базисной терапии были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания. Средний возраст больных в 1-й группе – 52,6±5,6 года, во 2-й группе – 50,8±4,8 года (p=0,78), длительность заболевания – 9,6±3,2 и 11,8±5,2 года соответственно (p=0,89).

В обеих группах преобладали женщины – 82,2% в 1-й группе и 78,6% во 2-й. У большинства пациентов отмечена III рентгенологическая стадия (51,8% в 1-й группе, 69% во 2-й) и II функциональный класс (62,5% в 1-й группе, 57,1% во 2-й) РА.

Для оценки КЖ использовали международный опросник EQ-5D, который состоит из 2 частей. Первая часть включает 5 компонентов, связанных со следующими аспектами жизни: подвижность, самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль/дискомфорт и беспокойство/депрессиея. Каждый компонент разделен на 3 уровня в зависимости от степени выраженности проблемы. Ответы пациентов представлены в виде как профиля состояния здоровья EQ-5Q-profile, так и 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 состояние здоровья, а 100 – самое хорошее. Обследуемый

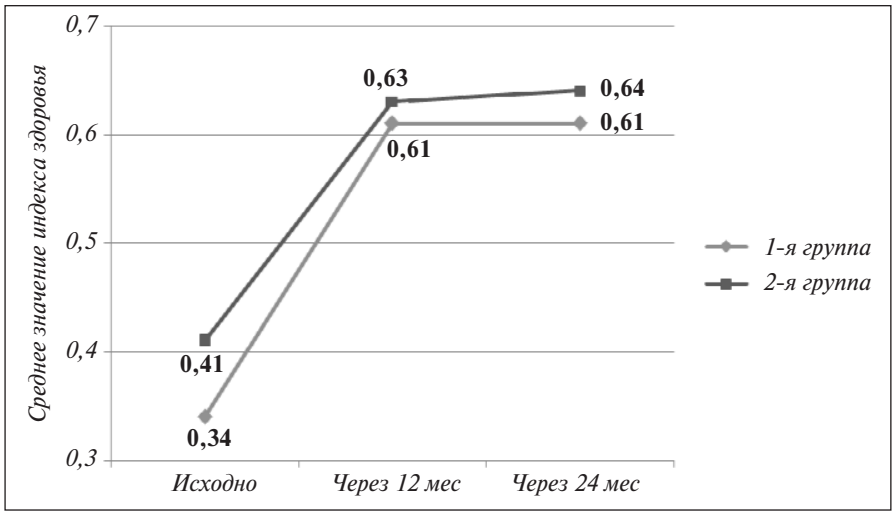


Рис. 1. *Индекс здоровья EQ-5D у больных РА исходно и на фоне терапии через 12 и 24 мес*

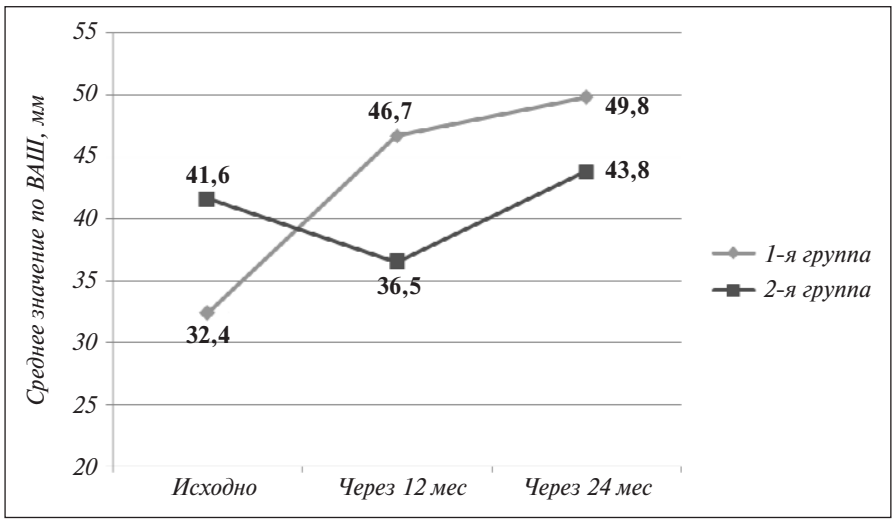


Рис. 2. *Показатель ВАШ у больных РА исходно и на фоне терапии через 12 и 24 мес*

делает отметку на «термометре» в том месте, которое соответствует состоянию его здоровья на момент заполнения. Эта часть опросника представляет количественную оценку общего статуса здоровья. Все пациенты самостоятельно заполняли опросник при включении в исследование, через 12 и 24 мес наблюдения. Оценивалось минимальное клинически значимое изменение индекса EQ-5D до и после лечения: <0,10 балла – нет эффекта, 0,10–0,24 балла – минимальный эффект, 0,24–0,31 балла – удовлетворительный эффект, ⩾0,31 балла – выраженный эффект.

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

Результаты исследования. При заполнении опросника EQ-5D исходно проблемы со здоровьем отметили в той или иной степени все больные РА. В целом у большинства пациентов по всем компонентам КЖ имелись проблемы средней степени выраженности (табл. 2). В 1-й группе сильную боль или дискомфорт испытывали 32 (57,2%) пациента, выраженную тревогу или депрессию – 16 (28,6%). Отсутствие тревоги или депрессии отметили 3 (5,6%) больных, проблем с передвижением в пространстве – 1 (1,8%).

Во 2-й группе сильную боль или дискомфорт испытывал 21 (45,7%) пациент, выраженную тревогу или депрессию – 6 (11,4%). Тревога или депрессия отсутствовала у 18 (25,7%) пациентов, проблемы с передвижением в пространстве – у 3 (17,1%), проблемы с самообслуживанием – у 11 (30%).

Как в группе получавших РТМ, так и в группе получавших монотерапию МТ отсутствовали пациенты, не испытывающие боль или дискомфорт, и пациенты, имеющие выраженные проблемы с передвижением.

При расчете количественного индекса здоровья по опроснику EQ-5D установлено, что исходно у пациентов, получавших комбинированную терапию РТМ и МТ, показатель индекса здоровья был ниже, чем у пациентов, леченных только МТ, – 0,47±0,02 и 0,59±0,04. Через год отмечалось статистически значимое увеличение показателя в обеих группах – 0,61±0,04 и 0,63±0,07 ($p<0,05$ и $p<0,05$ соответственно). Изменение индекса здоровья на фоне комбинированной терапии РТМ и МТ соответствовало удовлетворительному терапевтическому эффекту (Δ EQ-5D – 0,27), тогда как в группе больных, получавших только МТ, – минимальному (Δ EQ-5D – 0,22). Аналогичные соотношения сохранялись и через 24 мес терапии (рис. 1).

На втором этапе исследования проводили анализ данных по ВАШ. Исходно у пациентов обеих групп показатель ВАШ статистически значимо не различался (32,4±8,1 и 41,6±9,3 мм; $p=0,09$). Через 12 мес наблюдения статистически значимое увеличение показателя ВАШ отмечено в группе больных, находившихся на комбинированной терапии РТМ и МТ (46,7±6,3 мм; $p<0,05$). Аналогичные соотношения сохранялись и через 24 мес терапии – показатель ВАШ составил 49,3±11,4 мм относительно исходных данных ($p<0,05$). В группе больных, получавших только МТ, статистически значимые изменения показателя ВАШ отсутствовали (рис. 2).

Заключение. В настоящем исследовании на основании общего опросника EQ-5D исходно проблемы со здоровьем отметили в той или иной степени все больные РА.

Комбинированная терапия РТМ и МТ была достоверно эффективнее монотерапии МТ. Изменение индекса здоровья на фоне комбинированной терапии соответствовало удовлетворительному терапевтическому эффекту, тогда как в группе больных, получавших монотерапию МТ, – минимальному.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирджанова В.Н. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих ритуксимаб. Науч-практич ревматол 2008; 1(прил):15–20.
2. Staquet M.J. Quality of life assessment in clinical trials. Oxford University Press, 1998;360.
3. Spilker B. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Philadelphia: New York:Lippincott-Raven, 1996;1259.
4. World Health Organization. The constitution of the World Health Organization. WHO Chron 1947;1:29.
5. Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении ревматических болезней. Науч-практич ревматол 2008;1(прил): 1:3–10.
6. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Кузикянц К.Х. и др. Опыт применения ритуксимаба у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике по данным Российского регистра АРБИТР. РМЖ 2011;25:1518.
7. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА–Пресс, 2012;344 с.
8. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W et al. for the REFLEX Trial Group. Rituximab for the rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy.Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthr Rheum 2006;54:2793–806.
9. Emery P., Fleishmann R., Filipowich-Sosnowska A. et al. for the DANCER study group. The Efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial. Arthr Rheum 2006;54:1390–400.
10. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ. М., 2004.
11. Salaffi F., de Angelis R., Stancati A. et al. Clin Exp Rheum 2005;23(6):829–39.
12. Symmons D., Tricker K., Roberts C. et al. Health Technol Assess 2005;9(34):III–IV:1–78.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Опыт длительного применения белимумаба у больного системной красной волчанкой (описание случая)

Н.Г. Клюквина

ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

За последние годы достигнуты значительные успехи в лечении системной красной волчанки (СКВ), однако решены далеко не все вопросы. Арсенал лекарственных средств существенно увеличился. В статье приводится описание случая длительного применения нового генно-инженерного биологического препарата (белимумаб) у пациента с СКВ.

Ключевые слова: *системная красная волчанка, новые направления терапии, белимумаб.*
Контакты*: Наталия Геннадьевна Клюквина* ***nataklykvina@yandex.ru***

Experience of long-term belimumab use in patients with systemic lupus erythematosus (a case report)

N.G. Klyukvina

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

In the past years considerable progress has been made in the treatment of systemic lupus erythe-matosus; however, not all questions have been answered. The range of medications has substan-tially increased. The paper describes a case of the long-term use of the new genetically engineered agent belimumab in a patient with systemic lupus erythematosus.

Key words: *systemic lupus erythematosus, new therapy areas, belimumab.*
Contact*: Natalia Gennadyevna Klyukvina* ***nataklykvina@yandex.ru***

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание человека, характерной особенностью которого являются выраженные нарушения гуморального и клеточного иммунитета, в первую очередь синтез аутоантител к широкому спектру ядерных антигенов, представляющих собой диагностический серологический биомаркер заболевания [1]. Отложение аутоантител и иммунных комплексов в органах-мишенях лежит в основе системного воспаления, приводящего к тяжелому необратимому поражению внутренних органов. Клиническая картина СКВ гетерогенна, характеризуется вовлечением многих органов и систем, различной степенью активности, чередованием ремиссий и обострений, развитием необратимого органного повреждения и сопутствующих заболеваний, токсичностью лекарственных препаратов и снижением качества жизни. Перечисленные аспекты являются важными направлениями терапии и должны рассматриваться при проведении клинических испытаний и учитываться в практической работе [2].

Накопление данных относительно патогенетических механизмов заболевания сделало возможными более раннюю постановку диагноза СКВ и совершенствование схем лечения за счет внедрения новых комбинаций и лекарственных препаратов, что значительно улучшило показатели выживаемости больных по сравнению с серединой прошлого века. Однако следует отметить, что большинство лекарственных препаратов для лечения СКВ не получили официального одобрения регулирующих органов и используются по незарегистрированным показаниям, а терапевтические схемы подбирались эмпирически. Немаловажной проблемой является необходимость длительного, зачастую пожизненного приема иммуносупрессивных препаратов для контроля активности заболевания и профилактики рецидивов, что влечет за собой немалый процент осложнений лекарственной терапии, в том числе развитие необратимого органного повреждения. Поэтому одна из основных задач ревматологии на современном этапе – разработка новых щадящих, но действенных подходов к терапии и создание возможности для длительного приема лекарств с доказанной эффективностью и хорошим профилем переносимости, а также обеспечение доступности амбулаторного мониторинга [3, 4].

При курации больных СКВ у врача возникает огромное количество вопросов, ответы на которые не всегда однозначны. Как долго можно назначать глюкокортикоиды (ГК)? Какова их минимально эффективная и максимально безопасная поддерживающая доза? Ни один из препаратов так не влиял на выживаемость больных СКВ, как ГК, и ни одно другое лекарство не ответственно за такое количество побочных эффектов. Полное исключение ГК из схем терапии СКВ (и только при условии наступления стойкой ремиссии) – вопрос далекого будущего [5, 6].

Отсутствуют четкие рекомендации относительно длительности терапии иммуносупрессантами. С одной стороны, в настоящее время применяется тактика длительного лечения цитотоксическими препаратами больных с поражением жизненно важных органов (почек и ЦНС) с целью достижения стойкой ремиссии и профилактики обострений. Общепринятой европейской практикой считается продолжительная поддерживающая терапия с использованием низких доз ГК в комбинации с азатиоприном или микофенолата мофетилом. Однако, подобно ГК, иммуносупрессивные препараты ассоциируются с развитием нежелательных явлений, ча-

стота которых возрастает по мере увеличения длительности лечения [5, 7–9].

Крайне скудна информация о корректном длительном лечении клинически стабильных больных, направленном на профилактику рецидивов заболевания. Нет однозначных лабораторных предикторов обострения, хотя в отдельных исследованиях высказывались предположения, что вспышки СКВ, в первую очередь волчаночного нефрита, можно предсказать на основании измерения уровня антител к двуспиральной ДНК и уровня С3- и С4-компонентов комплемента. В некоторых исследованиях обнаружено, что повышение уровня антител к двуспиральной ДНК может произойти на 8–10 нед раньше развития обострения, тогда как стабильность серологических маркеров указывает на низкую вероятность обострения [10, 11].

Новые методы терапии – применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при СКВ, арсенал которых постоянно увеличивается, – также являются объектом пристального внимания ревматологов: каковы показания для такой терапии, ее эффективность, длительность, безопасность?

Таким образом, лечение больных СКВ на современном этапе является достаточно сложной задачей и должно стать объектом тщательных, хорошо продуманных, контролируемых исследований.

Хотим поделиться собственным опытом длительного лечения больного СКВ белимумабом в сочетании со стандартной терапией.

***Больной К.**, 1978 г. рождения, наблюдается в НИИР РАМН с ноября 2005 г. с диагнозом СКВ.*

Анамнез: считает себя больным с ноября 2004 г., когда без видимой причины появились эритематозные высыпания на коже щек и переносицы без кожного зуда. Был поставлен диагноз дерматита, применял глюкокортикоидные мази местно. Через 1 мес отметил покраснение и жжение в кончиках пальцев рук. В феврале 2005 г. появился кашель, повысилась температура до фебрильных значений, поставлен диагноз пневмонии, назначались антибактериальные препараты без эффекта. Тогда же появились болезненные язвочки в полости рта, усиленное выпадение волос. Сохранялась лихорадка, похудел на 5 кг, в апреле госпитализирован в ревматологическое отделение. При физикальном обследовании выявлялись алопеция, «бабочка», капилляриты, язвенный стоматит, артриты мелких суставов кисти, пастозность голеней. При лабораторном обследовании – лейкопения, тромбоцитопения, увеличение СОЭ, протеинурия (0,7 г/л), эритроцитурия (15–20 в поле зрения), лейкоцитурия (20–25 в поле зрения), высокие уровни антител к двуспиральной ДНК, положительный антинуклеарный фактор (АНФ). Поставлен диагноз СКВ, начата терапия ГК (преднизолон 60 мг/сут). При госпитализации в НИИР РАМН на передний план в клинической картине выходили изменения в анализах мочи (протеинурия, патологический мочевой осадок). Суставы не беспокоили, кожно-слизистые проявления регрессировали. По техническим причинам нефробиопсия в данный период не проводилась. Однако учитывая вовлеченность почек в патологический процесс и сохраняющиеся высокие уровни антител к ДНК, к терапии был добавлен циклофосфамид по 600 мг внутривенно капельно 1 раз в 2 нед (проведено 3 курса, препарат был отменен из-за развития прикорневой пневмонии). Начато медленное снижение дозы ГК, назначены аминохинолиновые препараты и азатиоприн (после разрешения пневмонии). Больной принимал азатиоприн нерегулярно ввиду частого рецидивирования вирусных инфекций. К октябрю 2006 г. доза ГК снижена до 15 мг/сут, продолжал прием 200 мг плаквенила. Клинические признаки активности СКВ не выявлялись, сохранялось повышение в 2 раза уровня антител к двуспиральной ДНК. В марте 2007 г. после стресса – эритематозные высыпания на лице, повышение температуры до субфебрильных значений, артриты мелких суставов кисти, лейкопения, увеличение СОЭ. Анализы мочи без патологии. В иммунологическом анализе крови – анти-ДНК 87 Ед (норма 0–20 Ед/мл), АНФ 1/640 гомогенного типа свечения, С3 – 0,74 (норма 0,9–1,8 г/л), С4 – 0,1 (норма 0,1–0,4 г/л), уровни антикардиолипиновых антител не повышены. Обращали на себя внимание побочные эффекты ГК-терапии – спондилопатия, катаракта, массивные стрии на туловище. Проведена нефробиопсия, признаки активности волчаночного нефрита не выявлены. Состояние расценено как умеренное обострение СКВ (активность по шкале SLEDAI – 11 баллов) без поражения жизненно важных органов на момент обследования. Больной был включен в рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности препарата белимумаб у больных СКВ (BLISS-52). В течение года получал исследуемый препарат (как стало известно впоследствии, белимумаб в дозе 10 мг/кг массы тела по классической схеме) с положительным эффектом: нормализация температуры, исчезновение кожных высыпаний, суставного синдрома к 12-й неделе лечения, снижение уровня антител к двуспиральной ДНК и повышение уровня компонентов комплемента к 24-й неделе с нормализацией данных показателей к 52-й неделе исследования. Спустя год после начала исследования переведен в открытую фазу (белимумаб 10 мг/кг ежемесячно), которая продолжается до настоящего времени (5-й год терапии). За прошедшие 5 лет состояние больного оставалось стабильным, обострение СКВ не возникало, лабораторные параметры сохранялись в пределах нормы. Доза ГК постепенно снижена до 5 мг/сут, продолжает прием 200 мг плаквенила. За период наблюдения серьезные инфекционные осложнения не наблюдались.

Показания к назначению белимумаба:

- *при включении в исследование – умеренное обострение СКВ с преимущественным поражением суставов, кожи и слизистых оболочек;*
- *повышенные уровни антител к двуспиральной ДНК, снижение уровня С3- и С4-компонентов комплемента;*
- *неэффективность и непереносимость предшествующей иммуносупрессивной терапии. Наличие побочных эффектов ГК терапии (что лимитировало увеличение дозы преднизолона);*
- *при включении в открытую фазу – доказанная эффективность препарата в отношении клинических и лабораторных проявлений, необходимость поддержания ремиссии, профилактика рецидивов (в том числе возможного почечного поражения).*

Таким образом, вышеприведенный случай иллюстрирует эффективность и безопасность длительной терапии новым анти-В-клеточным препаратом белимумаб.

Обсуждение. Современная терапия СКВ направлена на решение многих задач – контроль над активностью и симптомами болезни, предупреждение ранней смертности и органного поражения, улучшение качества жизни.

Несмотря на успехи в лечении больных СКВ, на фоне длительной иммуносупрессивной терапии и заболевания как такового сохраняется высокий риск развития серьезных коморбидных состояний, включая инфекционные осложнения

(особенно инфекции дыхательных и мочевыводящих путей), сердечно-сосудистые заболевания и злокачественные новообразования. Вероятность летальных исходов у больных СКВ в 2–5 раз выше по сравнению с популяцией [12–14].

ГИБП – новое достижение в лечении больных СКВ. В-лимфоцитарная активность, по всей видимости, является центром патогенеза заболевания и развития тканевого и органного повреждения, поэтому анти-В-клеточную терапию следует считать перспективным направлением терапии СКВ [15].

В-лимфоцитарный стимулятор (BLyS, или BAFF, B-cell activating factor) является основным цитокином, необходимым для созревания и выживания В-клеток [16]. BLyS относится к суперсемейству факторов некроза опухоли, связывается с BAFF-рецепторами, воздействуя таким образом на активацию и дифференцировку В-лимфоцитов. Этот цитокин в избыточном количестве экспрессируется у больных СКВ и при других аутоиммунных заболеваниях, а его уровни коррелируют с повышенной активностью СКВ и титрами антител к двуспиральной ДНК [17–20].

В связи с этим BLyS представляет собой потенциальную мишень для лекарственной терапии у больных СКВ. Белимумаб является человеческим моноклональным антителом IgG1λ, связывающимся с В-лимфоцитарным стимулятором и ингибирующим его биологическую активность [21–23].

Специфическое связывание белимумаба с растворимым BLyS предотвращает его взаимодействие с тремя рецепторами, экспрессированными главным образом на В-лимфоцитах: BLyS-рецептором-3 (BR3), трансмембранным активатором, кальциевым модулятором и цитофилиновым лиганд-активатором TACI (transmembrane activator-1) и BCMA (B-lymphocyte stimulator cell maturation antigen), что опосредованно приводит к снижению В-клеточной выживаемости и выработки аутоантител. Белимумаб оказывает наибольшее влияние на наивные клетки и в меньшей степени – на плазматические В-клетки. Он является первым представителем нового класса препаратов, воздействующим на В-стимулирующие факторы или их рецепторы. В противоположность другим лекарствам препарат не оказывает нейтрализующее действие на мембранный BLyS [24].

Было проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных оценке эффективности и безопасности белимумаба у больных СКВ. В 52- и 76-недельном исследовании получены более высокие показатели по сравнению с плацебо в отношении частоты терапевтического ответа, оцениваемого по индексу SRI. При многофакторном анализе были выделены исходные факторы более выраженного эффекта препарата: активная СКВ (индекс SELENA-SLEDAI >10 баллов), низкие уровни комплемента и высокие уровни антител к двуспиральной ДНК, потребность в терапии ГК [25]. Кроме того, было показано, что ранняя нормализация уровней С3 или антител к двуспиральной ДНК является предиктором снижения риска развития тяжелых обострений [26].

При анализе данных о больных, получающих белимумаб в течение около 5 лет, отмечен хороший профиль безопасности препарата. Наиболее частыми нежелательными явлениями были артралгии, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, слабость и тошнота. Со временем частота нежелательных явлений снижалась, риск развития злокачественных новообразований не превышал таковой в популяции [27].

Однако, как и применение любых биологических препаратов, терапия с использованием белимумаба требует мониторинга развития реакций гиперчувствительности, инфекционных осложнений и опухолей. Необходим скрининг больных на наличие хронических инфекционных заболеваний (туберкулез, гепатит) для оценки риска реактивации. Рекомендована вакцинация больных противогриппозной, пневмококковой и гемофильной вакциной до начала лечения белимумабом.

При развитии острых или тяжелых бактериальных, вирусных и грибковых осложнений рекомендовано временное прекращение терапии до наступления регресса признаков инфекции. Данные о непосредственной связи препарата с развитием неоплазий пока отсутствуют, однако в этом отношении требуется проявление бдительности [28].

Следует обращать внимание и на психологический статус пациента, поскольку в исследованиях III фазы было зарегистрировно двукратное увеличение частоты психиатрических нарушений, в первую очередь депрессии, на фоне терапии белимумабом по сравнению с плацебо. Риск развития психических отклонений (депрессия, тревога, бессонница) возрастал у больных с наличием подобных изменений в анамнезе [29].

Немаловажно и то, что не были обнаружены значимые изменения фармакокинетики белимумаба при одновременном его применении с НПВП, аминохинолиновыми препаратами, ГК, метотрексатом, азатиоприном и микофенолата мофетилом, однако данные о предшествующем или текущем введении других биологических препаратов отсутствуют [24, 30].

Наш опыт свидетельствует об успешном применении белимумаба у больного СКВ в течение длительного времени. Первоначально показаниями к применению белимумаба были умеренное обострение заболевания, наличие стойко повышенных серологических параметров активности (высокие уровни антител к двуспиральной ДНК, снижение уровня С3- и С4-компонентов комплемента), ограничение использования традиционных цитотоксических препаратов ввиду их непереносимости, а также развитие побочных эффектов ГК, что препятствовало увеличению дозы преднизолона, необходимой для подавления активности СКВ. Дальнейшее лечение было направлено главным образом на поддержание достигнутой ремиссии и профилактику рецидивов заболевания, в первую очередь волчаночного нефрита. 5-летний срок лечения препаратом в описанной клинической ситуации подтвердил возможность достижения всех поставленных целей.

Заключение. За последние 50 лет белимумаб оказался первым ГИБП, одобренным FDA (Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов) и EMA (Европейское агентство лекарственных средств) для лечения СКВ. Одобрение препарата явилось результатом комплексного подхода: использования современных знаний о патогенезе заболевания, мультидисциплинарной терапевтической стратегии, применения нового индекса оценки эффективности терапии (что позволило сделать конкретные выводы о необходимости назначения препарата и показаниях к его применению, выделении групп наиболее вероятных «ответчиков») и тесного контакта между врачами и пациентами [31].

В настоящее время белимумаб рекомендован в качестве средства «дополнительной терапии у взрослых больных ак-

тивной серопозитивной СКВ (низкие уровни комплемента, высокие уровни антител к ДНК) при неэффективности стандартной терапии» [32].

Имеются четкие рекомендации по применению белимумаба у больных СКВ в различных клинических ситуациях. Во-первых, не следует назначать препарат лицам с выраженным обострением заболевания и поражением жизненно важных органов (почек и ЦНС), поскольку данных относительно его эффективности в подобных случаях нет и известно об отсроченном развитии эффекта. Во-вторых, назначение препарата наиболее целесообразно больным с умеренными обострениями заболевания при наличии повышенных серологических маркеров в случае резистентности к предшествующей терапии. Не рекомендуется назначение препарата чернокожим, по крайней мере до получения дополнительных данных [24].

Одобрение белимумаба свидетельствует о том, что биологические препараты в ближайшем будущем будут широко использоваться для лечения СКВ. Более специфичные механизмы действия ГИБП открывают новую эру в терапевтических подходах. Однако в клинической практике необходимы подтверждение их клинической эффективности и безопасности при длительном приеме, оценка соотношения риска и пользы, исследования баланса между эффективностью и стоимостью лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Системная красная волчанка. В кн.: Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010:429–81.
2. Клюквина Н.Г. Системная красная волчанка. В кн.: Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова и В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;419–46.
3. Pons-Estel G.J., Alarcon G.S., Scofield L. et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthr Rheum 2010;39:257–68.
4. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Денисов Л.Н. и др. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Науч-практич ревматол 2012;5:13–9.
5. Houssiau F.A., D'Cruz D., Sangle S. et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosupression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. Ann Rheum Dis 2010;69:2083–9.
6. Condon M.B., Griffith M.H., Cook H.T. et al. Treatment of Class IY lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil with no oral steroids is effective and safe. J Am Soc Nephrol 2009;21:419A.
7. El Hashmi M., Jadoul M., Lefebre C. et al. Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome. Lupus 2003;12:692–6.
8. Moroni G., Gallelli B., Quaglini S. et al. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. Nephrol Dial Transplant 2006;21:1541–648.
9. Hahn B.H., McManon M.A., Wilkinson A. et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis. Arthr Care Res 2012;64(6):797–808.
10. Rovin B.H., Zhang X. Biomarkers for lupus nephritis: the quest continues. Clin. J Am Soc Nephrol 2009;4:1858–65.
11. Steinman A.J., Gladman D.D., Ibanez D., Urowitz M.B. Prolonged serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus: frequency and outcome. J Rheum 2010;37:1822–7.
12. Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. Medicine (Baltimore) 2003;82:299–308.
13. Goldblatt F., Chambers S., Rahman A., Isenberg D.A. Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: hospitalizations and mortality. Lupus 2009;18:682–9.
14. Bernatsky S., Boivin J.F., Joseph L. et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2006;54:2550–7.
15. Moore P.A., Belvedere O., Orr A. et al. BLyS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. Science 1999;285:260–3.
16. Baker K.P., Edwards B.M., Main S.H. et al. Generation and characterization of LymphoStat-B, aB lymphocyte stimulator. Arthr Rheum 2003;48:3253–65.
17. Halpern W.G., 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;91:586–99.
18. Cheema G.S., Roschke V., Hilbert D.M., Stohl W. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune- based rheumatic diseases. Arthr Rheum 2001;44:1313–9.
19. Petri M., Stohl W., Chatham W. et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2008;58:2453–9.
20. Zhang J., Roschke V., Baker K.P. et al. A role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. J Immunol 2001;166:6–10.
21. Wallace D.J., Stohl W., Furie R.A. et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2009;61:1168–78.
22. Furie R., Petri M., Zamani O. et al, for the BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2011;63:3918–30.
23. Navarra S.V., Guzman R.M., Gallacher A.E. et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebocontrolled, phase 3 trial. Lancet 2011;377:721–31.
24. Chiche L., Jourde N., Thomas G. et al. New treatment options for lupus – a focus on belimumab. Therap Clin Risk Management 2012;8:33–43.
25. Van Vollenhoven R.F., Petri M.A., Cervera R. et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis 2012;71:1343–9.
26. Stohl W., Hiepe F., Latinis K.M. et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduced select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2012;64(7):2328–37.
27. Merrill J.T., Ginzler E.M., Wallace D.J. et al. Long-term safety profile of Belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2012;64(10):3364–79.
28. Lutalo P., D'Cruz D. Belimumab for the management of systemic lupus erythematosus. Exp Opin Biol Ther 2012;12(7):957–63.
29. Wallace D.J., Navarra S., Petri M.A. et al. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2013;22:144–54.
30. Furie R., Stohl W., Ginzler E.M. et al. Biologic activity and safety of belimumab – a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BlyS) monoclonal antibody: a phase 1 trial in patients with systemic lupus erythematosus. Arthr Res Ther 2008;10(5):109.
31. Stohl W., Hilbert D.M. The discovery and development of belimumab: the anti-BLyS-lupus connection. Nat Biotechnol 2012;30(1):69–77.
32. Van Vollenhoven R.F., Petri M.A., Cervera R. Et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis 2012;71:1343–9.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Поздний ревматоидный артрит – особенности ведения больных

Н.А. Шостак, А.А. Клименко

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

В статье представлены данные о лечении больных с поздней стадией ревматоидного артрита (РА), обосновано длительное лечение базисными противоревматическими препаратами, в том числе лефлуномидом как препаратом первой линии. Приводится клиническое наблюдение пациента с поздней стадией РА на фоне лечения аравой.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, поздняя стадия, базисные препараты, лефлуномид.*
Контакты*: Надежда Александровна Шостак* ***aaklimenko@yandex.ru***

End-stage rheumatoid arthritis: specific features of patient management

N.A. Shostak, A.A. Klimenko

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

The paper provides data on the treatment of patients with end-stage rheumatoid arthritis (RA) and a rationale for the long-term treatment with disease-modifying antirheumatic drugs, including leflunomide as a first-line agent. It describes a clinical case of a patient with end-stage RA during arava treatment.

Key words: *rheumatoid arthritis, end stage, disease-modifying antirheumatic drugs, leflunomide.*
Contact*: Nadezhda Aleksandrovna Shostak* ***aaklimenko@yandex.ru***

В настоящее время костно-мышечная патология находится в центре внимания врачей во всем мире. В России болезни опорно-двигательного аппарата являются социально отягощающим фактором, занимая 2-е место по дням и 3-е по случаям временной нетрудоспособности среди всех классов болезней. В 2003 г. ВОЗ сообщила, что хронические инвалидизирующие заболевания опорно-двигательного аппарата, такие как ревматоидный артрит (РА), связаны со значительным снижением качества жизни пациента [1].

РА является хроническим системным воспалительным заболеванием соединительной ткани аутоиммунной природы, сопровождающимся преимущественным поражением периферических суставов с развитием в них эрозивно-деструктивных изменений и сочетающимся в ряде случаев с внесуставными проявлениями [2].

Прогрессирование РА – динамический процесс, который условно подразделяют на несколько стадий.

Ранний РА является условно выделяемой клинико-патогенетической стадией болезни при ее длительности не более 1 года [3]. Если подходить более строго, то только первые 6 мес заболевания можно отнести к раннему РА [4]. Дебют болезни характеризуется развитием синовита и внесуставных проявлений и связан с выраженными нарушениями клеточных и гуморальных иммунных реакций [1].

Ранняя стадия РА характеризуется выраженным активационным процессом в лимфоцитах периферической крови и синовиальной жидкости, нарастанием в синовиальной ткани уровня активированных CD4+T-лимфоцитов и цитокинов макрофагального происхождения, провоспалительная и деструктивная активность которых играет решающую роль в поражении суставов, а также интенсивным синтезом антител в периферической крови, приводящим к образованию иммунных комплексов, вызванных В-клеточной активизацией [5]. *«Ранний» РА – промежуток времени, в течение которого активная терапия может эффективно затормозить прогрессирование поражения суставов*.

Вторая, *развернутая, стадия* РА, проявляется нарушением ангиогенеза, активизацией эндотелия, клеточной миграцией, инфильтрацией активированными CD4+T-лимфоцитами синовиальной ткани, образованием ревматоидных факторов и иммунных комплексов, синтезом «провоспалительных» цитокинов, простагландинов, коллагеназы и металлопротеиназ.

Поздняя стадия, иммунологическими особенностями которой являются соматическая мутация и дефекты апоптоза синовиальных клеток, в соответствии с клинической классификацией РА, утвержденной Ассоциацией ревматологов России (2007) [2], характеризуется уже тяжелым, необратимыми деструктивным процессом в суставах с нередким развитием внесуставных проявлений заболевания.

Лечение поздней стадии ревматоидного артрита

Проблема лечения в поздней стадии РА включает в себя необходимость не только адекватно подобранной «базисной» терапии, но и решения вопросов социальной адаптации пациентов, физической независимости и улучшения качества жизни в целом. Согласно рекомендациям EULAR (2010), как только больному устанавливают диагноз РА, ему сразу должно быть назначено лечение синтетическим базисным противовоспалительным препаратом (БПВП) [3].

Лечение БПВП необходимо начинать не позднее 3 мес после развития РА, при этом требуются быстрое наращивание дозы для достижения оптимального эффекта (DAS28 <2,4) и последующая замена препарата в течение 2–4 мес при его неэффективности. Терапию БПВП следует продол-

жать даже при снижении активности заболевания и достижении ремиссии, а также в поздней стадии, в том числе для поддержания ремиссии.

Необходимость продолжения терапии в поздней стадии заболевания подтверждается тем, что пациенты, длительно страдающие РА, значительно хуже «отвечают» на лечение БПВП, чем пациенты, у которых лечение начато в ранней стадии болезни. У больных, которые получали адекватную «базисную» терапию на протяжении всего периода болезни, продолжительность жизни выше, чем у тех, кому в силу разных причин такая терапия не проводилась или проводилась эпизодически [4].

К БПВП первого ряда отнесены метотрексат (МТ), лефлуномид (ЛЕФ), сульфасалазин (СУЛЬФ) и препараты золота. Доказана их эффективность в отношении предотвращения деструктивных изменений суставов (уровень доказательности А). Препараты второй линии – гидроксихлорохин и др. – применяются при неэффективности препаратов первого ряда либо в комбинации с ними.

Если после первоначального назначения БПВП цель терапии не достигнута, при наличии факторов неблагоприятного прогноза – ревматоидный фактор (РФ)+/антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)+, раннее появление эрозий, быстрое прогрессирование, высокая активность болезни – обсуждается возможность добавления к терапии генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). При отсутствии факторов неблагоприятного прогноза назначают другой синтетический БПВП.

Больным, у которых отмечается недостаточная эффективность МТ и/или других синтетических БПВП, должны быть назначены ГИБП. Как правило, назначают ингибитор фактора некроза опухоли α (ФНОα) в комбинации с МТ.

При неэффективности или непереносимости терапии первым ингибитором ФНОα пациенту должен быть назначен второй ингибитор ФНОα, абатацепт (АБЦ), ритуксимаб (РТМ) или тоцилизумаб (ТЦЗ).

При рефрактерном тяжелом РА либо при наличии противопоказаний к ГИБП или синтетическим БПВП может обсуждаться назначение следующих препаратов в монотерапии или комбинации с указанными выше средствами: азатиоприн, циклоспорин А, циклофосфамид [4].

Таким образом, в перечень препаратов первой линии, рекомендованных для использования и в поздней стадии заболевания, входит ЛЕФ. В экспериментальных исследованиях показано, что ЛЕФ ингибирует синтез пиримидина *de novo*, который необходим иммунным клеткам для репликации ДНК и синтеза РНК, ингибирует пролиферацию человеческих лимфобластов, мононуклеаров и мышиных В- и Т-клеточных линий, а также дигидрооротатдегидрогеназу – фермент, участвующий в синтезе пиримидина в пролиферирующих лимфоцитах, оказывает цитостатическое действие на линию человеческих клеток Т-лимфобластомы, а описанный антипролиферативный эффект может быть обусловлен взаимодействием с цитокинами или ингибицией тирозинкиназы.

Предшественники пиримидина поступают в большинство клеток через запасной путь без участия дигидрооротатдегидрогеназы и, возможно, поэтому действие препарата на эти клетки выражено незначительно. Мишенями ЛЕФ являются быстро пролиферирующие клетки, например активированные Т-лимфоциты, которые преимущественно зависят от синтеза пиримидинов *de novo* [6]. В результате препарат блокирует распространение клона активированных Т-лимфоцитов, что является определяющим в развитии РА. Поэтому ЛЕФ действует как иммуномодуляторный агент, он не обладает цитотоксическим эффектом, но при этом вызывает остановку клеточного цикла.

Существует несколько возможных дополнительных механизмов действия ЛЕФ, обусловливающих его клиническую эффективность. Опосредованно через ФНО препарат ингибирует активацию NF-k – потенциального медиатора нескольких провоспалительных генов [7]. Препарат также блокирует экспрессию молекул клеточной адгезии (МКА) [8]. Помимо их роли в клеточных перемещениях и миграции, МКА также способствуют представлению антигенов, секреции цитокинов и матриксных металлопротеиназ, разрушающих хрящевую и костную ткань. В клинических исследованиях под влиянием терапии ЛЕФ снижалась продукция свободных кислородных радикалов в человеческих моноцитах *in vitro*, замедлялся хемотаксис нейтрофилов *in vitro*, уменьшалась инфильтрация полости сустава при РА [9].

Механизм действия ЛЕФ:

- ингибирует синтез пиримидина *de novo* в иммунных клетках;
- влияет на репликацию ДНК;
- оказывает антипролиферативное действие на Т-лимфоциты путем блокировки деления на G1/S-фазе;
- обладает антивоспалительным действием, ингибируя циклоксигеназы;
- блокирует ФНО-опосредованную активацию NF-k;
- блокирует экспрессию МКА.

Препарат обладает не только антипролиферативной, но и противовоспалительной активностью, на фоне его применения отмечается быстрое наступление эффекта. Угнетение пролиферации активированных клеток воспаления приводит к уменьшению синтеза провоспалительных медиаторов и сопровождается уменьшением процессов деструкции костно-хрящевого матрикса [8].

Многочисленные международные исследования свидетельствуют о высокой эффективности лефлуномида (Арава®) по сравнению с МТ при длительном приеме, что проявляется в статистически более значимом улучшении функциональных возможностей по данным шкалы HAQ, клиническом улучшении согласно критериям ACR20, 50, 70, стойком снижении выраженности деструкции костной ткани и подтверждается данными рентгенологического исследования в течение 1-го и 2-го года терапии. Это еще раз подчеркивает преимущество препарата при назначении даже в поздней стадии заболевания [10–13]. Кроме того, была показана большая клиническая эффективность лефлуномида (Арава®) по сравнению с МТ не только при раннем, но и при позднем РА. [13].

Приводим клиническое наблюдение.

***Больной Д.**, 45 лет, страдает РА в течение 16 лет (с 1996 г.). Артрит дебютировал остро с поражения пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, лучезапястных суставов. Пациент к врачам не обращался, лечение не проводилось. Постепенно появились боли и ограничение движений в коленных, голеностопных суставах, утренняя скованность до 6–8 ч. Из-за сложностей передвижения пациент стал работать на дому. Самостоятельно принимал диклофенак в дозе 150 мг/сут, при этом отмечалось улучшение самочувствия. Однако через полгода после начала приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) появились боль в эпигастрии,*

Таблица **1**. *Оценка индекса 28 суставов у больного Д.*

Сустав	Болезненность		Припухлость	
	слева	справа	слева	справа
Плечевой	+	+	–	–
Локтевой	+	+	+	+
Лучезапястный	+	+	+	+
Пястно-фаланговый:				
I пальца	+	+	+	+
II пальца	+	+	+	+
III пальца	+	+	+	+
IV пальца	+	+	+	+
V пальца	+	+	+	+
Проксимальный межфаланговый:				
I пальца	+	+	+	+
II пальца	+	+	+	+
III пальца	+	+	+	+
IV пальца	+	+	+	+
V пальца	+	+	+	+
Коленный	+	+	+	+

Примечание. Число болезненных суставов (ЧБС28) – 28, число воспаленных суставов (ЧВС28) – 26, DAS28 – 8,47 (высокая активность).

Рентгенограмма кистей больного Д., 45 лет, страдающего поздним РА (описание в тексте)

слабость, черный жидкий стул. Был госпитализирован в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с диагнозом: «острая гигантская язва двенадцатиперстной кишки (НПВП-индуцированная) с локализацией на передней стенке луковицы (30×35 мм); состоявшееся кровотечение (Forrest IIA); множественные эрозии желудка». Проводилась противоязвенная, эрадикационная терапия. После улучшения состояния выписан на амбулаторное долечивание. Во время госпитализации больной консультирован ревматологом, установлен диагноз «ревматоидный артрит, серопозитивный, активность 3, стадия III, ФН III», рекомендовано после повторной эзофагогастродуоденоскопии при наличии рубцевания язвы начать прием СУЛЬФ в дозе 2 г/сут. После выписки больной отказался от лечения РА. Постепенно формировались деформации и анкилозы пораженных суставов. С 2005 г. отмечает ухудшение самочувствия: появились ревматоидные узелки в области локтевых суставов, развился упорный синовит правого коленного сустава, усилилась боль практически во всех группах суставов. Пациент обратился к терапевту по месту жительства, после чего впервые в 2007 г. направлен на консультацию на кафедру факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

При опросе выяснено, что больной курит (1 пачка сигарет в день), живет один, не женат, детей нет, работает программистом. Общее состояние удовлетворительное. Температура тела 36,4 °С, кожные покровы и слизистые оболочки чистые, нормальной окраски. Лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Частота дыханий – 16 в минуту, тоны сердца звучные, ритм правильный, частота сердечных сокращений – 78 в минуту, АД – 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Деформация лучезапястных, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов I–V пальцев обеих кистей, коленных, локтевых, голеностопных, плюснефаланговых суставов II–V пальцев обеих стоп за счет экссудативно-пролиферативных изменений, анкилоз обоих лучезапястных суставов. Деформация III–V пальцев обеих кистей по типу «пуговичной петли». Кисть сжимает в кулак на 50%, сила сжатия резко ослаблена. Сгибательная контрактура обоих коленных суставов. Пациент с трудом передвигается. Ревматоидные узелки в области разгибательной поверхности предплечий около локтевых суставов. Положительный симптом бокового сжатия стоп. Гипотрофия мышц. Интенсивность боли по ВАШ по оценке пациента – 91 мм, общее состояние по ВАШ по оценке пациента – 95 мм, DAS28 – 8,47 (табл. 1).

Проведено лабораторное и инструментальное обследование. Клинический анализ крови от 05.03.2007: Hb – 100 г/л, л. – 7,2 · 10^9/л, н.: п. – 2%, с. – 68%, э. – 1%, лимф. – 21%, мон. – 8%, СОЭ – 51 мм/ч. Иммунологический анализ крови от 05.03.2007: СРБ – 15 мм, латекс-тест – 1:1280. Общий анализ мочи без патологии. Анализы крови на ВИЧ, гепатит В и С от 05.03.2007 отрицательные.

Таблица **2**. *Соответствие клинических признаков у больного Д. критериям диагноза РА Американской коллегии ревматологов (1987) [1]*

Критерии	Результат
1. Утренняя скованность: тугоподвижность суставов и чувство скованности в околосуставных мышцах, сохраняющиеся > 1 ч	+
2. Артрит с поражением не менее трех групп суставов: отек околосуставных тканей и выпот в полость сустава (наличие только костных разрастаний нехарактерно). Поражение может захватывать проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые, лучезапястные, локтевые, коленные, голеностопные и плюснефаланговые суставы	+
3. Артрит с поражением лучезапястных, пястно-фаланговых или проксимальных межфаланговых суставов	+
4. Симметричный артрит: двустороннее поражение суставов одной группы	+
5. Ревматоидные узелки: подкожные узлы над костными выступами, на разгибательной поверхности конечностей или в непосредственной близости от суставов	+
6. Наличие РФ в сыворотке: для выявления РФ используют методы, дающие положительный результат менее чем у 5% здоровых	+
7. Типичная рентгенологическая картина: костные эрозии и остеопения, выявляемые при рентгенографии суставов кисти и лучезапястных суставов в прямой проекции	+
Симптомы, перечисленные в пунктах 1–4, должны сохраняться 6 нед; симптомы, перечисленные в пунктах 2–5, выявляются при физикальном исследовании	+
У больного имеется 7 положительных критериев, что подтверждает диагноз РА (диагноз ставят при наличии 4 из 7 перечисленных признаков)	

На рентгенограмме органов грудной клетки от 05.03.2007: легочные поля прозрачные, усилен легочный рисунок, корни структурны, не расширены. Тень сердца без особенностей.

На рентгенограмме кистей от 16.04.2007 (см. рисунок): множественные эрозии в пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставах, костях запястий, выраженное сужение суставных щелей, подвывихи в пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставах III–V пальцев, остеопороз.

Таблица **3**. *Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне терапии ЛЕФ*

Показатель	Через 6 мес	Через 1 год	Через 4 года
Утренняя скованность	1 ч	–	–
ЧВС	3	2	1
ЧБС	5	4	2
DAS28	5,25	4,12	3,03
СОЭ, мм/ч	36	21	10
Печеночные ферменты	Норма	Норма	Норма

Клинический диагноз: РА, полиартрит, серопозитивный, поздняя стадия, активность высокая (DAS28 – 5,27), эрозивный (рентгенологическая стадия IV), с внесуставными проявлениями (ревматоидные узелки), ФК III (табл. 2).

Учитывая высокую активность РА, пациенту предложена госпитализация, от которой он категорически отказался.

Назначена терапия: 1) ЛЕФ (Арава®) 100 мг/сут 3 дня подряд с последующим переходом на дозу 20 мг/сут ежедневно; 2) метипред 15 мг/сут с последующим снижением дозы до 10 мг/сут и постепенной отменой; 3) кальций D_3-Никомед 2 таблетки в день; 4) местно мази с НПВП курсами по 14 дней; 5) омепразол 20 мг 1 раз в день за 20 мин до еды для профилактики обострения язвенной болезни; 6) физиотерапия; 7) лечебная физкультура.

За время лечения ЛЕФ (Арава®) произошли выраженные положительные изменения в состоянии больного: уменьшились продолжительность утренней скованности, ЧВС и ЧБС, показатель DAS28, лабораторные показатели активности заболевания (табл. 3). В течение 1-го года наблюдения метипред был отменен. К сожалению, пациент обратился за медицинской помощью уже в поздней стадии заболевания, когда имелись анкилозы суставов, сгибательные контрактуры. ***Однако подобранная базисная терапия РА (Арава®) позволила контролировать активность заболевания, а также в 2011 г. успешно в провести эндопротезирование обоих коленных суставов****.*

В настоящее время пациент продолжает прием 20 мг/сут ЛЕФ, кальций D_3-Никомед 2 таблетки в день курсами, фосамакс 70 мг в неделю, периодически НПВП.

Таким образом, РА является гетерогенным заболеванием, исходы которого во многом определяются своевременной диагностикой и правильно выбранной тактикой лечения. **Ранняя стадия РА (особенно первые 3 мес) наиболее благоприятна для начала эффективной базисной терапии. Однако и при поздних стадиях РА цель терапии состоит в минимизации активности заболевания, которой удалось достичь с помощью назначения Аравы®.** У данной категории больных особенно актуальным является комплексный междисциплинарный подход к терапии: своевременные ортопедические манипуляции, контроль гастроинтестинальной и кардиоваскулярной безопасности лечения, коррекция психоэмоциональных проблем, лечение остеопороза и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. Available at: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_919.pdf.
2. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;720 с.
3. Gaujoux-Viala C., Smolen J., Landewe R. et al. Ann Rheum Dis 2010;69:1004–9.
4. Насонова В.А., Насонов Е.Л., Алекперов Р.Т. и др. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2003;507 с.
5. Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis 2002;61(4):290–7.
6. Stuhlmeier K. Effects of leflunomide on hyaluronan synthases (HAS): NF-kappa B-independent suppression of IL-1-induced HAS1 transcription by leflunomide. J Immunol 2005;174(11):7376–82.
7. Rückemann K., Fairbanks L., Carrey E.A. et al. Leflunomide Inhibits Pyrimidine de Novo Synthesis in Mitogen-stimulated T-lymphocytes from Healthy Humans. J Biol Chem 1998;273(34):21682–91.
8. Silva H., Cao W., Shorthouse R. et al. In vitro and in vivo effects of leflunomide, Brequinar, and cyclosporine on pyrimidine biosynthesis. Transplant Proc 1997;29(1–2):1292–3.
9. Scott D.L., Schattenkirchner M., Smolen J.S. et al. Efficacy of leflunomide vs placebo vs sulfasalazine in rheumatoid arthritis: effect of disease duration. Arthr Rheum 1998;41:155.
10. Grisar J., Aringer M., Köller M. et al. Leflunomide inhibits transendothelial migration of peripheral blood mononuclear cells Ann Rheum Dis 2004;63:1632–7.
11. Li E., Tam L., Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Ther 2004;26(4):447–59.
12. Dougados M., Emery P., Lemmel E. et al. When a DMARD fails, should patients switch to sulfasalazine or add sulfasalazine to continuing leflunomide? Ann Rheum Dis 2005;64:44–51.
13. Cohen S., Cannon G.W., Schiff M. et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Arthr Rheum 2001;44(9):1984–92.

Внутривенный илопрост в комплексной терапии сосудистых нарушений у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани

А.В. Волков, Н.Н. Юдкина
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Системные заболевания соединительной ткани, в частности системная склеродермия, представляют собой группу болезней, при которых одним из патогенетических звеньев являются сосудистые нарушения, лежащие в основе разнообразных клинических проявлений. Синдром Рейно и образование язв – наиболее частые симптомы этих заболеваний, влияющие на качество жизни пациентов и требующие постоянной лекарственной терапии. В статье обсуждается собственный клинический опыт использования внутривенного илопроста в комплексной терапии сосудистых проявлений системной склеродермии и системной красной волчанки.

Ключевые слова: *системная склеродермия, системная красная волчанка, синдром Рейно, внутривенный илопрост.*
Контакты*: Александр Витальевич Волков* ***sandyvlk@yahoo.com***

Intravenous iloprost in the combination therapy of vascular disorders in patients with systemic connective tissue diseases

A.V. Volkov, N.N. Yudkina
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Systemic connective tissue diseases, systemic scleroderma in particular, constitute a group of diseases in which vascular disorders underlying diverse clinical manifestations are one of the pathogenetic components. Raynaud's syndrome and ulceration are the most common symptoms of these diseases, which influence quality of life in patients and require constant drug therapy. The paper discusses the authors' clinical experience with intravenous iloprost used in the combination therapy of the vascular manifestations of systemic scleroderma and systemic lupus erythematosus.

Key words: *systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus, Raynaud's syndrome, intravenous iloprost.*
Contact*: Aleksandr Vitalyevich Volkov* ***sandyvlk@yahoo.com***

Системные заболевания соединительной ткани – системная склеродермия (ССД) и системная красная волчанка (СКВ) – характеризуются в первую очередь прогрессирующим поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и генерализованным поражением сосудов, которое занимает ключевые позиции в патогенезе и клинике ССД и СКВ и имеет прогностическое значение [1].

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как центральное звено патогенеза поражения сосудистой системы при ССД и СКВ. Микроциркуляторное русло является мишенью иммуновоспалительного повреждения, приводящего к дизрегуляции сосудистого тонуса, дезорганизации сосудистой архитектоники и нарушению кровотока в пораженных органах. На клеточном уровне эндотелиальная дисфункция характеризуется изменением фенотипа эндотелиальных клеток в сторону провоспалительной и проконстрикторной составляющей их метаболизма. Синдром Рейно, облигатный клинический признак ССД и часто встречающийся симптом СКВ, является результатом этого патогенетического механизма. Эндотелиальная гипотеза подразумевает снижение продукции вазодилатирующих медиаторов (простациклин, оксид азота – NO) и увеличение синтеза вазоконстрикторных агентов (эндотелин) в патогенезе синдрома Рейно. Многими исследователями выявлено повышение уровня эндотелина у больных ССД, однако снижение концентрации нитратов (являющихся метаболитами NO) обнаруживается нечасто. Наряду с дефицитом у отдельных пациентов выявлялись его избыточные концентрации, что сопоставимо с физиологическими эффектами NO, как позитивными (вазодилатирующими), так и негативными (тканеповреждающими) [2–4].

Основным клиническим эквивалентом нарушения микроциркуляции при ССД и СКВ является синдром Рейно, характеризующийся вазоспастическими кризами, сопровождающимися изменением окраски кожного покрова (побеление, покраснение, цианоз) и онемением или болью пальцев кистей, реже – стоп, которые возникают спонтанно или при воздействии холода и волнении.

Примерно у половины (48%) пациентов с ССД за все время болезни хотя бы раз появляются нарушения трофики, а у 17% они присутствуют постоянно: от небольших изъязвлений кончиков пальцев до обширных язв голеней, некроза и гангрены пальцев [5]. Ишемизация тканей также лежит в основе развития остеолиза, преимущественно ногтевых фаланг.

Очевидна принципиальная важность сосудистой терапии, которая занимает одно из основных мест в комплексном лечении заболевания. В настоящее время для лечения сосудистых нарушений при ССД используется широкий спектр вазоактивных препаратов. К ним относятся вазодилататоры, дезагреганты, ангиопротекторы, включающие общепринятые в кардиологии группы Са-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ангиотезин II. Однако несмотря на достаточное разнообразие лекарственных средств, склеродермическая ангиопатия и ее тяжелые осложнения, такие как ишемические некрозы, а иногда и гангрена, далеко не всегда поддаются лечению. Даже терапия синдрома Рейно, особенно генерализованного, если принять во внимание его сложный патогенез и прогрессирующий характер, остается трудной задачей.

С учетом детального анализа данных многолетних рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) экспертами EULAR (Европейская антиревматическая лига) и EUSTAR (Испытания и исследования в области склеродермии под эгидой EULAR) при участии ФГБУ «НИИР» РАМН были предложены рекомендации по лечению ССД, включая терапию дигитальной васкулопатии при склеродермии (синдром Рейно, дигитальные язвы). Было показано, что наиболее весомые клинические доказательства эффективности (уровни А и В) при синдроме Рейно и нарушениях микроциркуляции, приводящих к развитию язв, получены только для антагонистов Са, внутривенного илопроста и антагониста эндотелиновых рецепторов (бозентан). Рандомизированные контролируемые исследования как краткосрочной, так и долгосрочной эффективности других лекарственных препаратов либо не проводились, либо их результаты не принесли пользу данной группе пациентов.

Метаанализ эффективности антагонистов Са дигидропиридинового типа и простаноидов показал, что применение нифедипина перорально и илопроста инфузионно уменьшает частоту и выраженность атак при синдроме Рейно [6, 7].

Антагонисты Са, главным образом нифедипин, являются препаратами первой линии для терапии сосудистых нарушений при ССД, а простаноиды, предпочтительнее илопрост, – для лечения тяжелого генерализованного синдрома Рейно с ишемическими нарушениями. Нифедипин назначают в зависимости от его переносимости и выраженности синдрома Рейно в дозе 30–60 мг/сут на длительный срок. Доказано, что длительное использование дигидропиридиновых Са-блокаторов существенно снижает риск возникновения ишемических нарушений дистальных отделов конечностей [8, 9].

При недостаточном эффекте эксперты рекомендуют к назначенной терапии присоединять инфузионные простаноиды. Илопрост, вводимый внутривенно (0,5–2 нг/кг в минуту в течение 3–5 дней каждые 6–8 нед), показал значительную эффективность и преимущество по сравнению с пероральным приемом антагонистов Са. При сочетанном использовании нифедипина и илопроста нежелательные сосудистые явления могут усиливаться, что требует пристального наблюдения за пациентами и контроля терапии.

Илопрост является синтетическим аналогом простациклина, вызывает подавление агрегации и активации тромбоцитов, дилатацию артериол и венул, повышает плотность капилляров и снижает повышенную сосудистую проницаемость, обусловленную медиаторами, такими как серотонин и гистамин, в системе микроциркуляции. Он активирует эндогенный фибринолиз, дает противовоспалительный эффект, подавляет адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия, а также накопление лейкоцитов в ишемизированных тканях.

В РКИ [10, 11] показано, что инфузионные простаноиды, главным образом илопрост, эффективны для заживления дигитальных язв у пациентов с ССД. Следовательно, илопрост и другие доступные простаноиды должны назначаться пациентам с активными дигитальными язвами.

При недостаточном эффекте антагонистов Са и особенно простаноидной терапии при наличии множественных дигитальных язв для профилактики их развития эксперты EULAR рекомендуют назначение бозентана. Этот препарат относится к группе антагонистов эндотелиновых рецепторов, в основе его эффективности лежат воздействие на дисфункцию эндотелия, уменьшение вазоконстрикции, а также влияние на процесс ремоделирования сосудов. Влияние бозентана на активные язвы при ССД не получило подтверждение в рандомизированных контролируемых исследованиях [12, 13].

НИИР РАМН имеет собственный опыт лечения внутривенным илопростом 3 пациентов с тяжелыми вариан-

тами сосудистых нарушений. Все пациенты получали адекватную комплексную терапию, направленную на различные проявления и звенья патогенеза ССД и СКВ (глюкокортикоиды, цитостатики, антифиброзные и нестероидные противовоспалительные препараты, антагонисты Са, дезагреганты, ингибиторы АПФ). Несмотря на это, у них развились тяжелые проявления сосудистого синдрома в виде дигитальных некрозов или длительно незаживающих язв голеней.

Клиническое наблюдение 1.

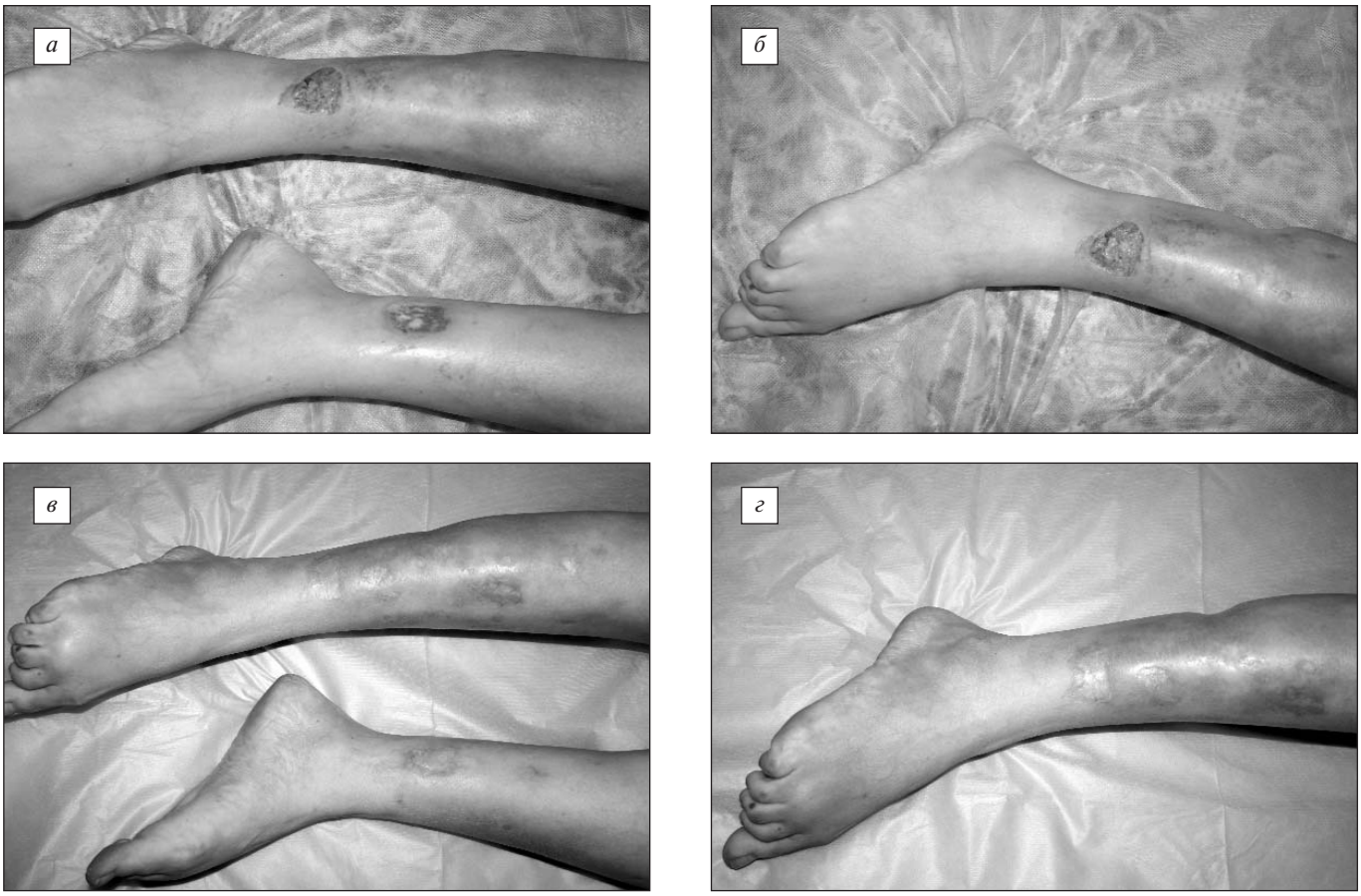
***Больная К.**, 21 года, страдает ССД с 13-летнего возраста, когда без видимой причины развились синдром Рейно, отек кистей и артралгии, через 2 года после начала заболевания сформировалось стойкое уплотнение кожи пальцев кистей и появились трещины на кончиках пальцев. Была направлена в НИИР РАМН, где при обследовании, помимо перечисленного, были выявлены контрактуры пальцев кистей, гипотония пищевода, анемия, повышение СОЭ, иммунологические нарушения (антицентромерные антитела и антитела к топоизомеразе). Проводилась терапия метипредом 12 мг/сут, нифедипинами пролонгированного действия, дозу которых увеличить до уровня >30 мг/сут не удалось из-за выраженной гипотензии. На фоне проводимой терапии была отмечена положительная динамика со стороны кожи, лабораторных изменений, в связи с чем доза метипреда снижена до 8 мг/сут. При относительном благополучии больная стала обращать внимание на усиление выраженности и повышение частоты атак синдрома Рейно, появление дигитальных язвочек. Доза нифедипина была постепенно увеличена до 60 мг/сут на фоне АД 90/70 мм рт. ст. В дальнейшем состояние оставалось стабильным, однако после попытки снижения дозы метипреда возникли боль и припухлость суставов, увеличилась СОЭ. С этого времени (на 7-м году болезни) к терапии добавлен метотрексат (МТ) 5 мг/сут, который в дальнейшем больная принимала с хорошим эффектом. Через 8 лет после начала заболевания вновь заметила усиление признаков синдрома Рейно: стали появляться болезненные длительно незаживающие язвочки на кончиках пальцев кистей и стоп, сильно беспокоящие пациентку. Продолжала прием пролонгированных форм нифедипина 60 мг/сут, проводились внутривенные инфузии пентоксифиллина. Через некоторое время стала обращать внимание на появление изъязвлений над пястно-фаланговыми суставами и в области локтевых отростков, что послужило поводом для госпитализации в НИИР РАМН.*

При обследовании признаки прогрессирования заболевания со стороны внутренних органов не выявлены. В связи с выраженным синдромом Рейно и развитием множественных дигитальных язв к терапии метипредом, МТ и нифедипином в дозе 60 мг/сут присоединены антиагреганты, антибиотики, начата терапия алпростадилом 40 мкг/сут (10 инфузий). Существенное улучшение на фоне данной терапии отсутствовало, в связи с чем решено отменить алпростадил и назначить внутривенный илопрост в дозе 20 мкг/сут в виде 6-часовой инфузии. Скорость введения препарата титровалась в зависимости от переносимости в пределах от 0,5 до 2 нг/кг/мин. В связи с гипотензией средняя скорость введения составляла около 1 нг/кг/мин. Всего проведено 16 инфузий препарата. Помимо гипотензии (за период лечения АД не превышало 90/70 мм рт. ст.), наблюдались тошнота, рвота, диарея, возникшие после 6-й инфузии и продолжавшиеся на фоне введения препарата до окончания лечения. На фоне терапии отмечена четкая положительная динамика в виде уменьшения выраженности синдрома Рейно, болевого синдрома, а также заживления язв в области локтевого отростка и над пястно-фаланговыми суставами. В связи с развитием нежелательных явлений было рекомендовано провести повторный укороченный курс внутривенного введения илопроста (5 инфузий) через 3–6 мес. После выписки продолжались положительная динамика сосудистого синдрома и заживление язв, в связи с чем для повторного введения препарата больная обратилась в НИИР РАМН лишь через 10 мес. При повторном обращении проведен курс инфузий внутривенного илопроста в дозе 20 мкг/сут в виде 6-часовой инфузии (20 инфузий), средняя скорость введения составила 1,9 нг/кг/мин. Нежелательные явления в виде тошноты, небольшого послабления стула были менее выражены, чем при первом курсе лечения. Пациентка была выписана с положительной динамикой синдрома Рейно и заживлением дигитальных язв, состояние остается стабильным в течение 1,5 лет, к ревматологу не обращается.

Данный случай иллюстрирует классический вариант развития дигитальных изъязвлений у пациентки с ССД с факторами риска их возникновения: наличием контрактур и антител к топоизомеразе 1. В связи с распространенностью, выраженным болевым синдромом, резким ограничением повседневной жизнедеятельности (пациентка не могла причесываться из-за боли в кистях и локтевых суставах) была предпринята попытка назначения пролонгированных курсов препарата. При этом отмечено несколько нежелательных явлений – тошнота, рвота, диарея, которые появлялись при каждой инфузии препарата, начиная с 7-й. Лечение продолжалось по настойчивой просьбе пациентки, которая стала замечать улучшение состояния после 5-й инфузии. Два курса введения внутривенного илопроста по 16 и 20 вливаний позволили достигнуть ремиссии синдрома Рейно и дигитальных язв в течение 1,5 лет.

Клиническое наблюдение 2.

***Больная И.**, 40 лет, страдает СКВ в течение 20 лет. Заболевание началось с артралгий, лихорадки, фотосенсибилизации, анемии, повышения СОЭ. Выявлялись антинуклеарные факторы (АНФ) и антитела к двуспиральной ДНК, диагностирована хроническая СКВ. Заболевание характеризуется хроническим течением с периодическими обострениями в виде лихорадки, артралгий, полисерозитов, гематологических нарушений. Поражение почек не выявлено. Лечилась глюкокортикоидами (ГК, пульс-терапия, а также метипред от 8 до 32 мг/сут внутрь), аминохинолиновыми препаратами, периодически предпринимались попытки назначения иммунодепрессантов, в частности циклофосфана внутривенно и внутримышечно, который был отменен из-за появления тошноты (суммарная доза – около 6 г), назначали также селсепт и азатиоприн. К 10-му году после начала болезни развился двухфазный синдром Рейно, усиливающийся в холодное время. За год до последней госпитализации больная обратила внимание на образование язвочек на боковых поверхностях голеней, в дальнейшем трансформировавшихся в длительно незаживающие язвы. Попытки увеличения дозы метипреда, назначения венотоников, блокаторов Са-каналов, антикоагулянтов, применение местных заживляющих средств не привели к положительной динамике. Заподозрено наличие антифосфолипидного синдрома, рекомендована госпитализация в НИИР РАМН.*



Больная И., 40 лет, страдает ССД. а, б – язвы голеней до лечения; в, г – после лечения

При поступлении в стационар выявлялись (см. рисунок, а, б): по задней поверхности средней трети правой голени язва неправильной формы 4×2 см глубиной около 1 см, дно ее гиперемировано и покрыто фибрином; на переднелатеральной поверхности нижней трети правой голени, на 6 см выше латеральной лодыжки, язва 3,5×2 см глубиной приблизительно 3 мм, треугольной формы, дно покрыто серозно-геморрагической корочкой; на медиальной стороне нижней трети левой голени, на 5 см выше медиальной лодыжки, язва 2,5×4 см глубиной около 2 мм, дно гиперемировано, с нитями фибрина; также множественные рубцы после язв средней трети правой голени диаметром 0,5, 1 и 1,5 см; на передней поверхности средней трети левой голени келоидный рубец размером 5×2,5 см. Были исключены антифосфолипидный синдром (отсутствовали антитела к кардиолипинам) и патология венозного русла (по данным дуплексного сканирования вен нижних конечностей). Доза метипреда (8 мг/сут) оставлена без изменения, добавлен циклофосфан (учитывая нежелательные явления в анамнезе) 400 мг внутривенно 1 раз в 2 нед, проведены инфузии внутривенного илопроста 20 мкг в виде 6-часовой инфузии (5 вливаний) со скоростью 2 нг/кг/мин, местная обработка язв антисептиками. Нежелательные явления на фоне внутривенного введения илопроста отсутствовали. Наблюдалась отчетливая положительная динамика в виде эпителизации поверхностей язв с тенденцией к их уменьшению. После выписки были рекомендованы повторный курс (5 инфузий каждые 3 мес), продолжение внутривенного введения циклофосфана 400 мг 1 раз в 3–4 нед (в зависимости от переносимости). Через 4 мес после начала терапии язвенные дефекты кожи голеней полностью зажили (см. рисунок, в, г).

Патогенез сосудистых нарушений при СКВ различен. В первую очередь у больных СКВ с язвами голеней необходимо исключать антифосфолипидный синдром и как его следствие – тромбозы вен голеней и посттромбофлебитическую болезнь. Для этого у всех больных необходимо провести дуплексное сканирование вен нижних конечностей. У нашей пациентки этот синдром был исключен, и сосудистые проявления имели смешанный генез: васкулитный и вазоспастический, учитывая имеющийся синдром Рейно. Комплексная терапия позволила добиться очевидного клинического эффекта.

Клиническое наблюдение 3.

***Больной В.**, 66 лет, длительно наблюдающийся в НИИР РАМН по поводу ССД, обратился с жалобами на боли в икроножных мышцах при ходьбе на расстояние более 50 м, образование язв на кончиках пальцев стоп, выраженный синдром Рейно. Заболел около 23 лет назад. Сначала ССД носила быстропрогрессирующий характер, который на фоне длительного приема ГК трансформировался в хронический. С 55 лет – приступы стенокардии, в возрасте 59 лет – коронароангиопластика. Около 4 лет больного беспокоит выраженный синдром Рейно с образованием дигитальных язв. С 65 лет – клинические признаки облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, подтвержденные дуплексным сканированием артерий. Постоянно принимает антагонисты Са (нифедипины пролонгированного действия 90–120 мг/сут), антиагреганты (тромбо*

АСС, плавикс, пентоксифиллин), статины. При поступлении: синдром Рейно (трехфазный), диффузная гиперпигментация кожных покровов, склеродактилия, индурация кожи пальцев кистей и лица, телеангиэктазии, дигитальные рубчики пальцев кистей, на переднемедиальной поверхности I пальца правой стопы – язва 0,5×0,5 см с серозно-геморрагическим отделяемым; на подошвенной стороне I пальца правой стопы – сухая язва 0,5×0,5 см, на II пальце правой кисти – участок некроза. Правая стопа и нижняя треть правой голени бледные, холодные на ощупь; левая стопа: умеренное снижение кожной температуры. Пастозность медиальной и латеральной лодыжек, голеней: слева до средней трети, справа до нижней трети (S>D). Пульс на артериях нижних конечностей: на бедренной артерии определяется (S>D), pulsus durus; на подколенной артерии определяется (D=S), на задней большеберцовой артерии – только слева, на тыльной артерии стопы определяется слабая пульсация слева. В связи с наличием облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, перемежающейся хромоты, боли в правой голени и стопе в покое (необходимость постоянного приема наркотических анальгетиков), незаживающих трофических язв на I пальце правой стопы, а также неэффективностью сосудистой терапии нифекардом 120 мг/сут, тренталом 1200 мг/сут, алпростадилом 60 мкг внутривенно (10 введений), актовегином 200 мг внутривенно (10 введений), тренталом 5 мл и реополиглюкином 200 мл внутривенно (5 введений) больному назначен внутривенный илопрост 20 мкг в виде 6-часовой инфузии со скоростью 2 нг/кг/мин. Наблюдалась хорошая переносимость терапии. Нежелательных явлений, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, не было. Рекомендована повторная госпитализация через 3 мес для проведения 2-го курса, который с успехом был завершен. Отмечалась отчетливая положительная динамика: полное заживление язвы I пальца правой стопы, уменьшение выраженности синдрома Рейно, а также увеличение дистанции ходьбы до 450 м. Рекомендовано повторное внутривенное введение илопроста 2–3 раза в год.

Особенностью данного клинического наблюдения является сочетание у пациента двух заболеваний, для лечения которых показан внутривенный илопрост: тяжелого синдрома Рейно при ССД и облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Помимо клинического эффекта, необходимо отметить отсутствие нежелательных явлений, возникающих при введении препарата, а также его влияния на сердечно-сосудистую систему, в частности на атеросклеротическое поражение коронарных артерий [14]. Препарат с успехом использовался у пациента и в дальнейшем.

Таким образом, в настоящее время в арсенале ревматолога имеется эффективное средство с достаточной доказательной базой в РКИ для применения при синдроме Рейно и активных дигатальных язвах у пациентов с ССД. Инфузии внутривенного илопроста можно также с успехом проводить при наличии сочетанной патологии в комплексной терапии с иммунодепрессантами и сердечно-сосудистыми средствами. Назначение препарата короткими курсами (по 5 инфузий 20 мкг) 3–4 раза в год эффективно и позволяет минимализировать побочные эффекты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. В кн.: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М., 2008;17:447–66.
2. Kahaleh B., Matucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon and scleroderma. Dysregulated neuroendothelial control of vascular tone. Arthr Rheum 1995;38(1):1–4.
3. Matucci Cerinic M., Kahaleh M.B. Beauty and the beast. The nitric oxide paradox in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford) 2002;41(8):843–7.
4. Волков А.В., Мач Э.С., Гусева Н.Г. Эндотелиальная дисфункция при системной склеродермии: клинико-патогенетические корреляции. Тер арх 2008;80(10):68–72.
5. Nihtyanova S., Brough G., Black C. et al. Clinical burden of digital vasculopathy in limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2008;67:120–3.
6. Kahan A., Weber S., Amor B. et al. Calcium entry blocking agents in digital vasospasm (Raynaud's phenomenon). Eur Heart J 1983;4(Suppl C):123–9.
7. Rademaker R.J., Rommer J.A., Wigley F. et al. Controlled double-blind trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. N Engl J Med 1983;308:880–3.
8. Thomas M.R.H., Rademaker M., Grimes S.M. et al. Nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. Br J Dermatol 1987;117:237–41.
9. Thompsom A.E., Shea B., Welch V. et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. Arthr Rheum 2001;44:1841–7.
10. Wigley F.M, Wise R.A, SeiBold J.R. et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. Ann Int Med 1994;120:199–206.
11. Scorza R., Caronni M., Mascagni B. et al. Effect of longterm cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized controlled study. Clin Exp Rheum 2001;19:503–8.
12. Korn J.H., Mayes M., Matucci Cerinic M. et al. For the RAPIDS-1 Study Group. Digital ulcers in systemic sclerosis. Prevention by treatment with Bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. Arthr Rheum 2004;50:3985–93.
13. Seibold J.R., Matucci Cerinic M., Denton C. et al. Bosentan reduced the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2006;65(Suppl II):90.
14. Colaci M., Sebastiani M., Giuggioli D. et al. Cardiovascular risk and prostanoids in systemic sclerosis. Clin Exp Rheum. 2008;26(2):333–6.

ОБЗОР

Показатели рентгенологического прогрессирования и выраженности воспаления по результатам магнитно-резонансной томографии у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом под влиянием терапии голимумабом

А.В. Смирнов
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

В статье представлены данные о прогрессировании рентгенологических и магнитно-резонансных изменений в суставах кистей и стоп у больных ревматоидным артритом и псориатической артропатией и в осевом скелете у больных анкилозирующим спондилитом при использовании голимумаба (ГЛМ). Показано, что терапия ГЛМ сдерживала прогрессирование структурных изменений в периферических суставах и позвоночнике. Наблюдалась значимая корреляция данных магнитно-резонансной томографии и концентрации уровня С-реактивного белка в крови.

Ключевые слова: *голимумаб, рентгенография, магнитно-резонансная томография, прогрессирование изменений, ревматоидный артрит, псориатическая артропатия, анкилозирующий спондилит.*
Контакты*: Александр Викторович Смирнов* ***smirale@mail.ru***

Golimumab therapy-induced indicators of X-ray inflammation progression and magnitude according to magnetic resonance imaging evidence in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, or psoriatic arthritis

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

The paper gives data on the progression of X-ray and magnetic resonance imaging changes in the hand and foot joints of patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthropathy and in the axial skeleton of those with ankylosing spondylitis when golimumab is used. Golimumab therapy is shown to retard the progression of structural changes in the peripheral joints and vertebral column. There is a significant correlation between magnetic resonance imaging evidence and blood C-reactive protein concentrations.

Key words: *golimumab, magnetic resonance imaging, progression of changes, rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy, ankylosing spondylitis.*
Contact*: Aleksandr Viktorovich Smirnov* ***smirale@mail.ru***

Голимумаб (ГЛМ) представляет собой новое человеческое моноклональное антитело к фактору некроза опухоли α (ФНОα) с высокой аффинностью и специфичностью, связывающееся с растворимым и трансмембранным фрагментами ФНО. Действие ГЛМ при ревматоидном артрите (РА) изучалось в 3 больших клинических исследованиях III фазы, которые включали пациентов, ранее получавших или не получавших лечение различными лекарственными препаратами [1–3]. В исследование «Голимумаб до применения метотрексата (МТ) как препарата первой линии для лечения ревматоидного артрита с ранним началом заболевания» (GO-BEFORE) включали пациентов с активным РА, которым не назначали лечение метотрексатом (МТ). В исследование «Голимумаб при активном ревматоидном артрите, несмотря на применение метотрексата» (GO-FORWARD) включали пациентов с активным РА, несмотря на лечение МТ. В исследование «Голимумаб у пациентов с активным ревматоидном артритом после лечения ингибиторами фактора некроза опухоли α» (GO-AFTER) включали пациентов с активным РА, которым ранее проводилось лечение ингибиторами ФНОα. Рентгенологическое прогрессирование являлось одной из первичных конечных точек в исследовании GO-BEFORE и вторичной конечной точкой в исследовании GO-FORWARD; исследование GO-AFTER не предусматривало рентгенологические исследования.

РА – прогрессирующее иммуноопосредованное воспалительное заболевание, которое при отсутствии лечения в ранних стадиях может привести к существенной утрате тру-

доспособности. Рентгенологическое исследование является «золотым стандартом» при выявлении костных повреждений и наблюдении за прогрессированием заболевания, но в то же время рентгенография может использоваться только для документации повреждения костно-суставной системы в стадии появления необратимых изменений [4].

Для магнитно-резонансной томографии (МРТ) была установлена возможность определения повреждений, предшествующих появлению эрозий (синовит и остеит), и соответственно эта методика обладает гораздо большей чувствительностью в определении эрозий суставов [5–9]. Синовит и отек костного мозга, выявляемые при МРТ, развиваются до появления новых эрозий, которые в последующем обнаруживаются при МРТ или рентгенологическом исследовании [10–17]. Было показано, что в участках кости, которые на МРТ выглядят как очаги отека кости или остеита, происходит выраженная инфильтрация клетками воспаления, в том числе остеокластами [18]. Выявление и лечение повреждений, предшествующих появлению эрозий при РА, могут оказать большое влияние на течение заболевания.

Исследование голимумаба при ревматоидном артрите

В исследовании GO-BEFORE участвовало 637 пациентов с РА, ранее не получавших МТ. В исследование GO-FORWARD включено 444 пациента с активным течением РА, несмотря на лечение МТ. Всех больных рандомизированно распределяли по группам: 1-я группа получала плацебо + МТ; 2-я группа – ГЛМ в дозе 100 мг + плацебо; 3-я группа – ГЛМ в дозе 50 мг + МТ; 4-я группа – ГЛМ в дозе 100 мг + МТ. ГЛМ или плацебо вводили подкожно каждые 4 нед. Рентгенологическое исследование кистей и стоп проводили до начала исследования (исходное состояние), на 28-й и 52-й неделе в обоих исследованиях. Рентгенограммы кистей и дистальных отделов стоп в каждом исследовании оценивались с помощью индекса Шарпа (Sharp) в модификации ван дер Хайде (van der Heijde) двумя независимыми экспертами.

В подразделе исследования, предусматривавшем МРТ, участвовали подгруппы пациентов из исследовательских центров, в которых использовались только МР-томографы с индукцией магнитного поля не менее 1,5 Тл и контрастное усиление согласно протоколу (n=318). Выполняли МРТ запястья и пястно-фаланговых суставов (ПФС) доминантной руки при исходном обследовании, а также через 12, 24, 52 и 104 нед. МРТ проводили в следующих последовательностях: осевая Т1-МРТ с предварительным контрастированием и быстрым спин-эхо, Т1 в корональной проекции с предварительным контрастированием и быстрым спин-эхо, краткосрочное инверсионное восстановление в корональной проекции (Short Tau Inversion Recovery – STIR) или Т2-предварительное контрастирование с подавлением сигнала от жира, а также Т1 в корональной проекции и последующее контрастирование с подавлением сигнала от жира костного мозга.

С помощью системы оценки изображений МРТ при РА (Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoring – RAMRIS) [19] оценивали синовит по шкале от 0 (норма) до 3 (тяжелая степень) для каждого из 3 участков запястья и 2, 3, 4 и 5 ПФС, в результате получали оценку 0–9 баллов для запястий и 0–12 баллов для ПФС; отек костей оценивали от 0 (вовлечение 0% кости) до 3 (вовлечение 67–100% кости) баллов для каждого из 23 суставов запястья и ПФС, в результате получали оценку остеита от 0 до 69 баллов; костные эрозии оценивали от 0 (вовлечение 0% кости) до 10 (вовлечение 91–100% кости) баллов для каждого из 23 суставов запястья и ПФС, в результате количество баллов при оценке костных эрозий составляло 0–230. Большее количество баллов при оценке по системе RAMRIS свидетельствует о более тяжелом воспалении/повреждении.

В исследовании GO-FORWARD минимальное рентгенологическое прогрессирование наблюдалось во всех группах лечения без статистически достоверных различий между группами, получавшими плацебо + МТ, и группами, получавшими ГЛМ в комбинации с МТ или без МТ. Отсутствие статистически значимых различий, по всей видимости, было связано с недостатками дизайна исследования и критериев включения/исключения. Тем не менее наблюдалось количественно меньшее рентгенологическое прогрессирование в период от исходного состояния до 24-й недели в группе лечения ГЛМ в дозе 100 мг в комбинации с МТ.

Было показано, что исходный рентгенологический индекс и уровень С-реактивного белка (СРБ) могут иметь прогностическое значение в отношении рентгенологического прогрессирования [20, 22, 23]. Вероятно, исходный СРБ как маркер активного воспаления при РА является более важным прогностическим фактором рентгенологического прогрессирования, чем исходный рентгенологический индекс, поскольку вероятность прогрессирования повреждения по данным рентгенографии меньше при отсутствии активного воспалительного процесса независимо от исходной степени повреждения. В качестве иллюстрации данного феномена можно привести исследование цертолизумаба «Профилактика структурных повреждений при ревматоидном артрите 1» (RAPID1) [21], в котором у пациентов с недостаточным ответом на МТ медиана исходной концентрации СРБ составила около 1,6 мг/дл по сравнению с 0,9 мг/дл в исследовании GO-FORWARD. Несмотря на близкую исходную степень повреждений по данным рентгенографии (модифицированный индекс Шарпа – примерно 35 в исследовании GO-FORWARD и 39 в исследовании RAPID1 [21]), прогрессирование, наблюдавшееся в контрольной группе в исследовании RAPID1, было большим, чем в 1-й группе в исследовании GO-FORWARD (среднее изменение модифицированного индекса Шарпа до 24-й недели по сравнению с исходным значением – 1,3 и 0,6 соответственно). Точно так же пациенты в исследовании GO-FORWARD имели более высокую исходную степень повреждения по данным рентгенографии, чем пациенты, в исследовании GO-BEFORE. Однако у пациентов, включенных в исследовании GO-BEFORE, наблюдались более высокие концентрации СРБ и более выраженное рентгенологическое прогрессирование, чем у пациентов в исследовании GO-FORWARD, хотя они имели меньшее исходное повреждение по данным рентгенографии.

Связь между более высокой концентрацией СРБ и рентгенологическим прогрессированием также подтверждается результатами анализа СРБ по подгруппам в исследованиях GO-BEFORE и GO-FORWARD, которые, как правило, указывали на то, что более выраженное рентгено-

логическое прогрессирование наблюдалось у пациентов с концентрацией СРБ >1,5 мг/дл по сравнению с теми, у кого эта концентрация составляла <1,5 мг/дл. Тем не менее, хотя эти данные подтверждают гипотезу о том, что СРБ является более важным прогностическим фактором рентгенологического прогрессирования, чем исходный рентгенологический индекс, необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку данного предположения.

В отличие от предыдущих исследований ингибиторов ФНОα с участием пациентов с РА, ранее не получавших МТ [25–27], исследование GO-BEFORE предусматривало возможность включения пациентов независимо от длительности заболевания. В результате приблизительно у 1/4 пациентов в этом исследовании длительность заболевания составляла более 3 лет. Это было близко к длительности заболевания у пациентов в исследовании GO-FORWARD и других работах с участием пациентов с более стойким РА [24, 28, 29]. У пациентов также наблюдалось исходное среднее значение модифицированного индекса Шарпа около 39, близкое к таковому в исследовании GO-FORWARD, в котором оно равнялось 35. Однако пациенты, включенные в исследование GO-FORWARD, имели признаки минимального воспаления до начала участия в нем (исходное состояние), на что указывала наблюдаемая у них более низкая концентрация СРБ. Это могло привести к минимальному рентгенологическому прогрессированию во всех группах лечения, в том числе в контрольной.

В подгруппе пациентов в исследовании GO-BEFORE с длительностью заболевания более 3 лет (более стойкое заболевание) отмечались более высокая концентрация СРБ (медиана – 1,2 мг/дл) и более выраженное рентгенологическое прогрессирование (среднее изменение модифицированного индекса Шарпа по сравнению с исходным значением – 1,4) в контрольной группе по сравнению с контрольной группой в исследовании GO-FORWARD (среднее изменение модифицированного индекса Шарпа по сравнению с исходным значением – 0,6). Более высокая степень рентгенологического прогрессирования в этой подгруппе позволила провести оценку влияния ГЛМ на рентгенологическое прогрессирование у пациентов с более стойким заболеванием. У пациентов со стойким заболеванием в исследовании GO-BEFORE, получавших ГЛМ + МТ, наблюдалось статистически меньшее рентгенологическое прогрессирование, чем у пациентов, получавших плацебо + МТ, хотя и в подгруппе пациентов со стойким заболеванием в исследовании GO-BEFORE и у пациентов в исследовании GO-FORWARD выявлена близкая исходная степень повреждения по данным рентгенографии.

Таким образом, ГЛМ эффективно ингибировал рентгенологическое прогрессирование у пациентов с более стойким РА и более высокой активностью заболевания. Это также свидетельствует о том, что минимальное прогрессирование в контрольной группе в исследовании GO-FORWARD могло помешать правильной оценке влияния ГЛМ на рентгенологическое прогрессирование. Также было показано, что ГЛМ сдерживает рентгенологическое прогрессирование у пациентов со стойким псориатическим артритом – еще одним воспалительным заболеванием суставов с похожим механизмом эрозивного повреждения, у которых наблюдался недостаточный ответ на стандартное лечение, в том числе МТ.

В заключение следует отметить, что минимальное рентгенологическое прогрессирование отмечено во всех группах лечения в исследовании GO-FORWARD, что препятствовало правильной оценке влияния ГЛМ на рентгенологическое прогрессирование у пациентов со стойким заболеванием. Результаты исследования GO-BEFORE свидетельствовали о том, что ГЛМ в комбинации с МТ сдерживал рентгенологическое прогрессирование не только у пациентов с ранним РА, но и с более стойким заболеванием (длительность >3 лет).

Как показали результаты МРТ, у пациентов, которые получали ГЛМ + МТ, отмечено улучшение в отношении воспаления (оценка по шкале RAMRIS для синовита и отека костей/остеита) и костных эрозий (оценка по шкале RAMRIS для костных эрозий), чем у пациентов, получавших плацебо + МТ. Такие результаты наблюдались уже на 12-й неделе и сохранялись до 24-й недели. Значительное улучшение оценки по шкале RAMRIS в целом отмечено для обеих групп ГЛМ + МТ, за исключением оценки по шкале RAMRIS на 12-й неделе для костных эрозий (p=0,054 для дозы 100 мг + МТ по сравнению с плацебо + МТ). Единичные случаи недостаточной статистической значимости, вероятно, связаны с небольшими объемами выборки в отдельных группах лечения ГЛМ. Схожие тенденции наблюдались при анализе чувствительности для среднего значения изменения оценки по шкале RAMRIS к 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем, хотя некоторые количественные различия между группой, получавшей ГЛМ + МТ, по сравнению с группой, получавшей плацебо + МТ, были статистически незначимы.

Лечение ГЛМ в дозе 100 мг + плацебо приводило к количественно более выраженному улучшению результатов оценки по шкале RAMRIS к 12-й неделе, чем лечение МТ + плацебо. Эти различия были статистически значимы для синовита запястий и отека костей/остеита и приближались к уровню статистической значимости для костных эрозий. К 24-й неделе у пациентов, которым проводилась монотерапия МТ, и у пациентов, получавших ГЛМ в дозе 100 мг + плацебо, наблюдалась схожая степень улучшения оценки по шкале RAMRIS для синовита и костных эрозий. Тем не менее отмечено сохранение преимущества монотерапии ГЛМ перед монотерапией МТ в отношении отека костей/остеита к 24-й неделе. Таким образом, у этих пациентов с РА, ранее не получавших МТ, продемонстрировано более быстрое уменьшение воспаления костной ткани (остеита) под влиянием ГЛМ по сравнению с применением только МТ.

При сравнении результатов МРТ и традиционных рентгенологических исследований (оценка по шкале Sharp/van der Hejde – SvdH), полученных при 2-кратном исследовании с интервалом в 1 год у 35 больных РА и 9 здоровых пациентов контрольной группы, B. Ejbjerg и соавт. [30] обнаружили, что МРТ имела значительное преимущество перед рентгенографией при определении прогрессирующей деструкции суставов рук, запястий и дистальных отделов стоп. Как сообщалось ранее, у получавших ГЛМ + МТ было продемонстрировано статистически значимое подавление рентгенологических признаков прогрессирования по сравнению с группой получавших плацебо + МТ в исследовании GO-BEFORE [31]. Вместе с тем для достижения статистически значимого различия требовалось в 2 раза больше паци-

ентов (n=637) и в 2 раза больше времени (28 нед), чем это было необходимо для МРТ-подраздела исследования (n=318, 12 нед). Хотя при рентгенографии у пациентов, участвовавших в МРТ-подразделе исследования, через 6 мес не были установлены количественные различия между результатами комбинированного лечения ГЛМ + МТ и результатами в группе плацебо + МТ, они не достигали уровня статистической значимости, что является документальным подтверждением большей чувствительности МРТ при определении структурного поражения. Это может быть особенно важно при оценке структурных повреждений в клинических исследованиях, включающих пациентов с более легким течением заболевания [32] и меньшей вероятностью рентгенологического прогрессирования.

Примечательно, что изменения клинических/рентгенологических оценок в целом не имели четкой корреляции с изменениями оценок по шкале RAMRIS. Тем не менее изменения СРБ хорошо коррелировали с изменениями показателей воспаления по RAMRIS (синовит и отечность костной ткани/остеит). В частности по ранним (4-я неделя) изменениям уровня СРБ можно предсказывать будущие изменения оценок по RAMRIS. Относительно более сильная корреляция между изменениями оценок СРБ и оценок МРТ могла быть обусловлена объективностью этих показателей. Изменение оценки DAS28 (клинического показателя активности заболевания) в целом не имело четкой корреляции с изменением оценки по RAMRIS, возможно, из-за составного характера DAS28, включающего субъективный подсчет суставов, не определяемый при МРТ.

Отсутствие сильной корреляции между изменениями оценок эрозий по RAMRIS и оценок по SvdH может быть обусловлено повышенной чувствительностью МРТ по сравнению с рентгенографией в отношении выявления костных эрозий [33–39].

Исследование голимумаба при анкилозирующем спондилите

Традиционно принятые оценки анкилозирующего спондилита (АС) включают главным образом наблюдаемые у пациентов субъективные показатели, к которым относятся болевой синдром, утренняя скованность и утомляемость. Объективные показатели активности воспалительного процесса, такие как СРБ или СОЭ, при активном АС могут не повышаться [40].

В недавних рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях было показано, что с помощью МРТ можно объективно оценивать влияние лечебных вмешательств на АС. В крупнейшем на данный момент визуализационном исследовании (n=279) инфликсимаб (ИНФ) почти устранял выявляемый при МРТ воспалительный процесс после 24 нед лечения [41]. Адалимумаб также приводил к стабильному улучшению выявляемого при МРТ воспаления в суставах позвоночника и крестцово-подвздошных сочленениях у пациентов с АС [42]. В менее масштабных контролируемых [43, 44] и открытых [45] исследованиях также использовали МРТ, в некоторых исследованиях данные получали на протяжении 2 лет лечения.

Взрослые пациенты, страдающие АС в течение 3 мес или дольше, с оценкой активности АС ⩾4 (по шкале от 0 до 10 баллов) по индексу (Bath AS Disease Activity Index – BASDAI), оценкой боли в спине ⩾4 по визуально-аналоговой шкале (ВАШ, 0–10 см) и недостаточным ответом на применяемые/ранее применявшиеся нестероидные противовоспалительные препараты или болезнь-модифицирующие препараты были рандомизированы (1:1,8:1,8) в группы, получавшие инъекции плацебо, 50 или 100 мг ГЛМ каждые 4 нед.

Серийные МРТ-сканы позвоночника в шейном, грудном и поясничном отделах в сагиттальной плоскости выполняли в положении пациента лежа на спине с помощью томографов с 1,5 Тл и фазовой решетки для позвоночника или квадратурных катушек. Использовали следующие последовательности импульсов: Т1 в сагиттальной плоскости, турбо спин-эхо или быстрое спин-эхо без подавления сигнала от жировой ткани, а также быструю инверсию – восстановление τ (STIR) в сагиттальной плоскости.

Все 23 функциональных позвоночных двигательных сегмента (ПДС; C_{II}–S_I) подлежали изучению и оценке в баллах в отношении активности воспалительного процесса, т. е. гиперинтенсивных очагов поражения костного мозга (отек костного мозга) по данным STIR, и в отношении эрозий с использованием шкалы оценки активности АС позвоночника по данным МРТ (AS spine MRI-activity – ASspiMRI-a) score [44, 46, 47]. ПДС определялся как область между двумя воображаемыми горизонтальными линиями, проведенными по серединам двух соседних позвонков. Сначала эксперты оценивали техническую адекватность (качество) изображения отдела позвоночника в целом (шейного, грудного, поясничного) как оптимальную, достаточную для проведения оценки, или не оптимальную, недостаточную для оценки, а затем оценивали при наличии возможности каждый ПДС: 0 (отек костного мозга/эрозии отсутствуют), 1 (незначительный отек костного мозга с вовлечением ⩽25% ПДС, эрозии отсутствуют), 2 (умеренный отек костного мозга с вовлечением >25%, но ⩽50% ПДС, эрозии отсутствуют), 3 (выраженный отек костного мозга с вовлечением >50% ПДС, эрозии отсутствуют), 4 (незначительные эрозии с вовлечением ⩽25% ПДС с незначительным отеком костного мозга), 5 (умеренные эрозии с вовлечением >25%, но ⩽50% ПДС и отеком костного мозга) или 6 (выраженные эрозии с вовлечением >50% ПДС и отек костного мозга). ПДС, недоступным оценке, присваивали обозначение «U» (unable to score – невозможно оценить). Общий диапазон оценок по шкале ASspiMRI-a составлял 0–138.

Результаты, полученные в подисследовании методом МРТ в рамках клинического исследования GO-RAISE, в котором оценивали ГЛМ при лечении активного АС [48], указывают на то, что этот препарат значимо снижает выявляемую при МРТ активность воспалительного процесса в позвоночнике у пациентов с АС на 14-й неделе. По оценкам ASspiMRI-a, подкожное введение как 50 мг, так и 100 мг ГЛМ приводило к более значимому улучшению в сравнении с плацебо. Результаты МРТ позвоночника в ходе последующего наблюдения на 104-й неделе показали, что выявленное ослабление воспалительного процесса сохранялось на протяжении 2 лет лечения.

Улучшение оценок ASspiMRI-a коррелировало с улучшением показателя ASDAS – недавно разработанного дифференциально-диагностического инструмента для оценки активности АС (включает данные, полученные от пациента об исходах и уровне СРБ) [49]. Результаты корреляционного анализа также позволяют сделать вывод, что наибольшее уменьшение воспалительного процесса в по-

звоночнике, измеряемого по ASspiMRI-a, вероятно, отмечается у пациентов с более высокой исходной активностью заболевания, которую оценивали по ASspiMRI-a до лечения ГЛМ. Наблюдались слабая или нестабильная корреляция между оценками активности заболевания по МРТ и по BASDAI, а также отсутствие корреляций между оценками активности по МРТ и другими клиническими параметрами физической функции, боли в спине и утренней скованности. Отмечалась также значимая корреляция оценок ASspiMRI-a и концентрации СРБ. Однако наличие этой связи не вызывает удивления, поскольку и СРБ как острофазовый показатель, и оценка ASspiMRI-a как визуализационный маркер воспалительного процесса в позвоночнике могут рассматриваться в качестве объективных индикаторов воспалительного процесса при АС. В целом лечение ГЛМ значимо снижало выявляемый при МРТ воспалительный процесс при АС к 14-й неделе, и это улучшение сохранялось до 104-й недели. Улучшение воспалительного процесса в позвоночнике коррелировало с улучшением, определяемым по ASDAS и уровню СРБ, объективному показателю воспалительного процесса, но не по другим субъективным показателям клинического улучшения.

Исследование голимумаба при псориатическом артрите

Ранее сообщалось о клинической эффективности и безопасности использования ГЛМ в течение 24 нед в рамках многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования GO-REVEAL III фазы, в которое включали пациентов, страдавших активным псориатическим артритом (ПсА). В исследовании GO-REVEAL было рандомизировано 405 пациентов: 113 включили в группу плацебо и по 146 – в группы терапии ГЛМ (в дозах 50 и 100 мг). Было показано, что средние изменения модифицированного индекса ПсА SvdH на 24-й неделе терапии относительно исходного уровня в объединенной группе пациентов, получавших ГЛМ во всех дозах (-0,09; p=0,015), и в группе получавших ГЛМ в дозе 50 мг (-0,16, p=0,011) достоверно отличались от таковых в группе плацебо (0,27).

Взрослые больные ПсА, страдавшие активным псориазом (>3 отечных и >3 болезненных суставов), были рандомизированы в группы, получавшие плацебо, ГЛМ в дозе 50 мг или 100 мг подкожно каждые 4 нед в течение 20 нед. На 16-й неделе пациентов, у которых регистрировалось уменьшение количества отечных и болезненных суставов менее чем на 10%, переводили в маскированную фазу дополнительной терапии (ЕЕ), в ходе которой ранее получавших плацебо переводили на ГЛМ в дозе 50 мг, ранее получавших ГЛМ в дозе 50 мг – на терапию этим препаратом в дозе 100 мг, а получавшие ГЛМ в дозе 100 мг продолжали данную терапию. Пациентов, получавших плацебо и не включенных в фазу ЕЕ, переводили на ГЛМ в дозе 50 мг на 24-й неделе исследования. В настоящей публикации представлены результаты, полученные в течение 1 года наблюдения, в том числе результаты оценки второй (из двух) основной конечной точки (т. е. изменение модифицированного индекса SvdH на 24-й неделе терапии относительно исходного уровня).

В исследование включали пациентов, у которых не определялся ревматоидный фактор, но которые страдали активным ПсА (>3 отечных и >3 болезненных суставов, а также бляшечный псориаз с размером бляшек >2 см), несмотря на терапию болезнь-модифицирующими или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Не допускалось предшествующее использование других ингибиторов ФНО (ритуксимаба, натализумаба или цитотоксических средств). Напротив, допускалось использование МТ в стабильной дозе <25 мг/нед, НПВП в стабильной дозе и глюкокортикоидов в стабильной дозе <10 мг/сут (в пересчете на преднизон).

Данное исследование имело две основные конечные точки: 1) доля пациентов с улучшением течения заболевания более чем на 20% согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20) на 14-й неделе терапии; 2) изменение модифицированного индекса ПсА SvdH суставов кистей и стоп на 24-й неделе терапии относительно исходного уровня. Рентгенографию выполняли на момент исходной оценки, а также на 24-й и 52-й неделе исследования либо после отмены исследуемого препарата с использованием модифицированных критериев ПсА SvdH. Для оценки изменений, характерных для ПсА, к оригинальному индексу SvdH добавляли индексы выраженности поражения дистальных межфаланговых суставов кисти, а также деформации по типу «карандаша в стакане» или выраженного остеолиза. Таким образом, общий модифицированный индекс ПсА SvdH, варьировавший в диапазоне 0–528, представлял собой сумму индексов выраженности эрозии (от 0 до 320) и индекса выраженности сужения суставной щели (от 0 до 208), включавшую результаты обследования 40 суставов кистей и 12 суставов стоп. При этом более высокие абсолютные значения рентгенологических индексов и более выраженное их увеличение свидетельствовали о более существенном поражении или прогрессировании заболевания.

Что касается изменения общего модифицированного индекса тяжести ПсА SvdH на 24-й неделе относительно исходного уровня (основная конечная точка), то у пациентов, получавших ГЛМ, отмечалось достоверно менее выраженное прогрессирование структурных изменений по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (среднее изменение: -0,09 против 0,27; p=0,015). При сравнении результатов, полученных при использовании ГЛМ в разных дозах, отмечалось достоверно менее выраженное рентгенологическое прогрессирование при применении ГЛМ в дозе 50 мг по сравнению с плацебо (среднее изменение: -0,16; p=0,011), в то время как различие между ГЛМ в дозе 100 мг и плацебо приближалось к уровню статистической значимости (среднее изменение: -0,02; p=0,086). Таким образом, результаты основного анализа свидетельствуют о том, что ГЛМ в дозе 100 мг не приводит к замедлению прогрессирования структурных изменений у больных ПсА по сравнению с использованием данного препарата в дозе 50 мг. У пациентов, получавших ГЛМ в комбинации с МТ, отмечалось замедление рентгенологического прогрессирования по сравнению с в монотерапией ГЛМ, что соответствует результатам, полученным при использовании других ингибиторов ФНО при РА и ИНФ при ПсА.

Оценка рентгенологической динамики других структурных изменений, в частности отсутствия новых эрозий или сужения суставной щели, а также изменения общего рентгенологического индекса <0 показала, что ГЛМ замед-

Динамика рентгенологического прогрессирования на фоне лечения ГЛМ в течение 5 лет

Показатель	1-я группа***	2-я группа#	3-я группа##
Исходное среднее ожидаемое прогрессирование*	2,1	3,1	2,5
Ежегодное среднее прогрессирование**	0,06	0,06	0,01
Среднее изменение показателя по шкале SvdH	0,3	0,3	0,1

Примечание. * – определяется как отношение среднего показателя SvdH к средней продолжительности ПсА на момент включения в исследование; ** – определяется как изменение общего показателя SvdH относительно исходного показателя за 5 лет; *** – пациенты, получавшие плацебо до 16-й или 24-й недели и затем переведенные на ГЛМ в дозе 50 или 100 мг; # – пациенты, получавшие изначально ГЛМ в дозе 50 мг, включая переведенных в дальнейшем на ГЛМ в дозе 100 мг; ## – пациенты, изначально получавшие ГЛМ в дозе 100 мг.

ляет прогрессирование структурных изменений у больных ПсА по результатам рентгенографии, хотя и не всегда дозозависимо, что подтверждало результаты основного анализа.

Выполнение рентгенографии на 52-й неделе позволило оценить соответствующие параметры после завершения 1 года терапии ГЛМ. Было показано, что эффект терапии сохранялся как у пациентов, получавших ГЛМ, так и у пациентов, переведенных ГЛМ в дозе 50 мг на 16-й или 24-й неделе, у которых регистрировалось улучшение значений общего модифицированного индекса тяжести ПсА SvdH. Ранее были опубликованы аналогичные данные об сдерживании прогрессирования рентгенологических изменений при использовании других ингибиторов ФНО [50–52], что свидетельствует о эффекте ингибиторов ФНО при ПсА и их способности модифицировать течение заболевания. Более того, у пациентов, получавших плацебо, несмотря на замедление прогрессирования заболевания после перевода на активную терапию, отмечались более выраженные структурные изменения на 52-й неделе. Это позволяет высказать предположение о том, что данные лекарственные средства должны назначаться всем больным ПсА в ранние сроки заболевания с целью профилактики развития и прогрессирования рентгенологических изменений.

Таким образом, терапия ГЛМ замедляла прогрессирование структурных изменений сустава и оказалась клинически эффективной и безопасной в течение 1 года наблюдения. В целом результаты исследования GO-REVEAL свидетельствуют о постоянной эффективности ГЛМ при подкожном введении каждые 4 нед: снижение выраженности проявлений суставного и кожного поражения у больных активным ПсА, у которых отсутствовал ответ на НПВП или болезнь-модифицирующие препараты. Наряду с улучшением физической функции через 1 год после начала терапии в данном исследовании зафиксировано достоверное уменьшение структурных изменений на 24-й неделе.

На ежегодном конгрессе Американской ассоциации ревматологов в октябре 2012 г. были представлены данные 5-летнего наблюдения пациентов в исследовании GO-REVEAL, характеризующие рентгенологическое прогрессирование [53]. Авторы сделали заключение о том, что ГЛМ практически останавливает деструкцию суставов при ПсА (см. таблицу).

Таким образом, рандомизированные клинические исследования ГЛМ при трех заболеваниях не только показали эффективность препарата, но и подтвердили полученные ранее данные о действии ингибиторов ФНОα на рентгенологическое прогрессирование и выраженность воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Emery P., Fleischmann R.M., Moreland L.W. et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2009;60:2272–83.
2. Keystone E.C., Genovese M.C., Klareskog L. et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor a given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. Ann Rheum Dis 2009;68:789–96.
3. Smolen J.S., Kay J., Doyle M.K. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor a inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet 2009;374:210–21.
4. Giovagnoni A., Valeri G., Burroni E., Amici F. Rheumatoid arthritis: follow-up and response to treatment. Eur J Radiol 1998;27(Suppl 1):25–30.
5. Peterfy C.G. New developments in imaging in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheum 2003;15:288–95.
6. McQueen F., Lassere M., Edmonds J. et al. OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies: summary of OMERACT 6 MR imaging module. J Rheum 2003;30:1387–92.
7. Hoving J.L., Buchbinder R., Hall S. et al. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis. J Rheum 2004;31:663–75.
8. Klarlund M., Ostergaard M., Jensen K.E. et al. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one-year follow up of patients with early arthritis. Ann Rheum Dis 2000;59:521–8.
9. Ostergaard M., Hansen M., Stoltenberg M. et al. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. Arthr Rheum 2003;48:2128–31.
10. Conaghan P.G., O'Connor P., McGonagle D. et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2003;48:64–71.
11. Huang J., Stewart N., Crabbe J. et al. A 1-year follow-up study of dynamic magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis reveals synovitis to be increased in

shared epitope-positive patients and predictive of erosions at 1 year. Rheumatology (Oxford) 2000;39:407–16.
12. McQueen F., Benton N., Perry D. et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2003;48:1814–27.
13. Haavardsholm E.A., Boyesen P., Ostergaard M. et al.. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. Ann Rheum Dis 2008;67:794–800.
14. Hetland M.L., Ejbjerg B., Horslev-Petersen K. et al., and the CIMESTRA Study Group. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). Ann Rheum Dis 2009;68:384–90.
15. Hetland M.L., Stengaard-Pedersen K., Junker P. et al., and the CIMESTRA Study Group. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis — MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomized CIMESTRA trial. Ann Rheum Dis 2010;69:1789–95.
16. Hodgson R.J., O'Connor P., Moots R. MRI of rheumatoid arthritis image quantitation for the assessment of disease activity, progression and response to therapy. Rheumatology (Oxford) 2008;47:13–21.
17. Boyesen P., Haavardsholm E.A., Ostergaard M. et al.. MRI in early rheumatoid arthritis: synovitis and bone marrow oedema are independent predictors of subsequent radiographic progression. Ann Rheum Dis 2011;70:428–33.
18. Dalbeth N., Smith T., Gray S. et al. Cellular characterization of magnetic resonance imaging bone oedema in rheumatoid arthritis: implications for pathogenesis of erosive disease. Ann Rheum Dis 2009;68:279–82.
19. Ostergaard M., Peterfy C., Conaghan P. et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies: core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system [published erratum appears in J Rheum 2004;31:198]. J Rheum 2003;30:1385–6.
20. Smolen J.S., van der Heijde D.M., St.Clair E.W. et al., for the Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with highdose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. Arthr Rheum 2006;54:702–10.
21. Keystone E., van der Heijde D., Mason D. Jr et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthr Rheum 2008;58:3319–29.
22. Combe B., Dougados M., Goupille P. et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. Arthr Rheum 2001;44:1736–43.
23. Jansen L.M., van der Horst-Bruinsma I.E., van Schaardenburg D. et al.. Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2001;60:924–7.
24. Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St Clair E.W. et al., for the Anti–Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;343:1594–602.
25. Bathon J.M., Martin R.W., Fleischmann R.M. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis [published errata appear in N Engl J Med 2001;344:240 and N Engl J Med 2001;344:76]. N Engl J Med 2000;343:1586–93.
26. St.Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S. et al., for the Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Arthr Rheum 2004;50:3432–43.
27. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al., for the PREMIER Investigators. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthr Rheum 2006;54:26–37.
28. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab, a fully human anti–tumor necrosis factor a monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthr Rheum 2003;48:35–45.
29. Klareskog L., van der Heijde D., de Jager J.P. et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. Lancet 2004;363:675–81.
30. Ejbjerg B.J., Vestergaard A., Jacobsen S. et al. The smallest detectable difference and sensitivity to change of magnetic resonance imaging and radiographic scoring of structural joint damage in rheumatoid arthritis finger, wrist and toe joints: a comparison of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score applied to different joint combinations and the Sharp/van der Heijde radiographic score. Arthr Rheum 2005;52:2300–6.
31. Emery P., Fleischmann R., van der Heijde D. et al. The effects of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of randomized controlled studies of golimumab before methotrexate therapy and golimumab after methotrexate therapy. Arthr Rheum 2011;63:1200–10.
32. Rahman M.U., Buchanan J., Doyle M.K. et al. Changes in patient characteristics in antitumour necrosis factor clinical trials for rheumatoid arthritis: results of an analysis of the literature over the past 16 years. Ann Rheum Dis 2011;70:1631–40.
33. Peterfy C.G. New developments in imaging in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheum 2003;15:288–95.
34. Hoving J.L., Buchbinder R., Hall S. et al. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis. J Rheum 2004;31:663–75.
35. Klarlund M., Ostergaard M., Jensen K.E. et al. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. Ann Rheum Dis 2000;59:521–8.
36. Ostergaard M., Hansen M., Stoltenberg M. et al. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. Arthr Rheum 2003;48:2128–31 .
37. Ostergaard M., Pedersen S.J., Dohn U.M. Imaging in rheumatoid arthritis – status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. Best Pract Res Clin Rheum 2008;22:1019–44.
38. Mundwiler M.L., Maranian P., Brown D.H. et al. The utility of MRI in predicting radiographic erosions in the metatarsophalangeal joints of the rheumatoid foot: a prospective longitudinal cohort study. Arthr Res Ther 2009;11:94. Comment in Arthr Res Ther 2009;11:124.
39. Schett G. Bone marrow edema. Ann NY Acad Sci 2009;1154:35–40.

40. Sieper J., Braun J., Rudwaleit M. et al. Ankylosing spondylitis: an overview. Ann Rheum Dis 2002;61(Suppl 3):8–18.
41. Braun J., Landewy R., Hermann K.G. et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infl iximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. Arthr Rheum 2006;54:1646–52.
42. Lambert R.G., Salonen D., Rahman P. et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthr Rheum 2007;56:4005–14.
43. Baraliakos X., Davis J., Tsuji W. et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. Arthr Rheum 2005;52:1216–23.
44. Braun J., Baraliakos X., Golder W. et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. Arthr Rheum 2003;48:1126–36.
45. Sieper J., Baraliakos X., Listing J. et al. Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the anti-tumour necrosis factor agent infliximab. Rheumatology (Oxford) 2005;44:1525–30.
46. Inman R.D., Davis J.C. Jr, van der Heijde D. et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Arthr Rheum 2008;58:3402–12.
47. Braun J., Deodhar A., Inman R. et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. Ann Rheum Dis. Published Online First: 19 October 2011. doi:10.1136/ard.2011.154799.
48. Baraliakos X., Brandt J., Listing J. et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. Arthr Rheum 2005;53:856–63.
49. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheum 1994;21:2286–91.
50. Van der Heijde D., Kavanaugh A., Gladman D.D. et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: results from the Induction and Maintenance Psoriatic Arthritis Clinical Trial 2. Arthr Rheum 2007;56:2698–707.
51. Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X. et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. Arthr Rheum 2004;50:2264–72.
52. Mease P.J., Gladman D.D., Ritchlin C.T. et al., for the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthr Rheum 2005;52:3279–89.
53. Kavanaugh A. 5 Year Safety, Efficacy, and Radiographic Data in Patients with Active Psoriatic Arthritis Treated with Golimumab: Results From the Long-Term Extension of a Randomized, Placebo-Controlled Study. ACR 2012 Abstr 2218.

Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы

А.И. Дубиков

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток

Остеоартроз (ОА) – одно из самых распространенных заболеваний пожилого возраста, тем не менее его лечение требует дальнейшего изучения.
Современные представления о патофизиологии ОА, роли субхондральной кости (СК), взаимодействии СК и суставного хряща в процессе развития заболевания меняются. Данные последних исследований позволяют говорить о новых терапевтических стратегиях, одной из которых является применение стронция ранелата с целью замедления прогрессирования разрушения хряща при ОА коленного и тазобедренного суставов.

Ключевые слова: *остеоартроз, субхондральная кость, суставной хрящ, OPG-RANK-RANKL, структурно-модифицирующее действие, стронция ранелат.*
Контакты*: Александр Иванович Дубиков* ***dottore@vladivostok.com***

Osteoarthrosis: An old disease, novel approaches

A.I. Dubikov

Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok

Osteoarthrosis (OA) is one of the most common diseases in the elderly; nonetheless, its treatment calls for further investigation.
Present views are changing on the pathophysiology of OA, the role of the subchondral bone (SB), and an interaction between SB and articular cartilage in the natural history of the disease. Recent data point to novel therapeutic strategies, one of which is to use strontium ranelate in order to delay the progression of chondrolysis in knee and hip OA.

Key words: *osteoarthrosis, subchondral bone, articular cartilage, OPG-RANK-RANKL, structure-modifying activity, strontium ranelate.*
Contact*: Aleksandr Ivanovich Dubikov* ***dottore@vladivostok.com***

Данные последних исследований свидетельствуют о том, что остеоартроз (ОА) следует рассматривать скорее не как дегенеративный процесс, а как аномальное ремоделирование тканей сустава, определяемое провоспалительными медиаторами [1]. Напомним, что ремоделирование тканей подразумевает изменение их геометрических и струк-

турных свойств. Чтобы правильно понимать патофизиологию ОА необходимо признать, что инициация повреждения хряща и его последующее ремоделирование определяются различными самостоятельными механизмами, возможно, независимыми на ранних этапах ОА, но тесно переплетающимися в поздних его стадиях. Каждый человек к 60 годам имеет признаки повреждения суставного хряща как неизбежный результат старения. Однако не у каждого пожилого человека определяется характерный симптомокомплекс ОА. В экспериментальных условиях повреждение суставного хряща не обязательно сопровождалось развитием ОА, что свидетельствует о необходимости особых условий для формирования заболевания [2]. Понятно, что наиболее эффективное лечение ОА предполагает наличие в арсенале врача лекарственных препаратов, влияющих на начальные механизмы ОА и факторы, поддерживающие прогрессирование процесса ремоделирования хряща, в противоположность устаревшей парадигме исключительной хондропротекции.

Субхондральная кость

В последнее десятилетие пристальный интерес исследователей вызывает роль субхондральной кости (СК) в патофизиологии ОА. Еще в 1970 г. E. Radin и соавт. [3] высказали мысль о том, что повышение жесткости СК сопровождается потерей амортизационных свойств и увеличением нагрузки на хрящ с последующей его травматизацией. На экспериментальных моделях ОА у приматов и гвинейских свиней было показано, что изменения в СК развиваются до того, как появляются признаки ремоделирования хряща [4–6]. Эти результаты демонстрируют наличие связи между СК и хрящом в процессе эволюции ОА. Более того, в экспериментах на кроликах и мышах с ОА показано, что изменения в матриксе хряща начинаются прежде всего в зонах контакта с уплотненной СК. В области неизмененной СК признаков ремоделирования хряща не обнаружено [7, 8]. Логичен вопрос: каким преобразованиям подвергается СК в начале развития ОА, до появления изменений в матриксе хряща?

Ремоделирование СК в ранних стадиях ОА. В ранних стадиях ОА зарегистрировано повышение метаболизма СК, выражающееся в появлении новых локусов остеогенеза. Результатом этого является истончение СК [9]. Подобные изменения были изучены на моделях ОА у лошадей, кроликов [10, 11]. Важно отметить, что истончение СК сопровождалось повреждением матрикса хряща и снижением скорости синтеза гликозаминогликанов.

Аналогичные эффекты выявлены у пациентов с ранними стадиями ОА при его прогрессирующем течении. Так, обнаружена высокая активность маркеров резорбции кости (С-терминальные и N-терминальные телопептиды) у молодых пациентов и пациентов среднего возраста (27–56 лет) с начальной стадией ОА, но без признаков прогрессирования [12]. Некоторые авторы подчеркивают, что изменения минерализации и объема СК встречаются только в местах, прилегающих к хрящу, имеющему признаки повреждения [13]. Таким образом, с полной уверенностью можно констатировать наличие основных признаков ремоделирования СК в ранних стадиях ОА, скорее всего, появляющихся до начала деградации хряща.

Какие причины могут лежать в основе раннего ремоделирования СК при ОА?

Внутриклеточные сигнальные механизмы. Повторные физические нагрузки в физиологическом диапазоне могут стать причиной микропереломов в области СК. Однако микропереломы в области трубчатой СК не влияют на геометрию и структуру хряща, а в области кортикальной СК становятся очагами ремоделирования как СК, так и хряща [14, 15]. В эксперименте было показано, что имплантация металлического цилиндра в область трубчатой СК никак не сказывалась на состоянии и механических свойствах хряща [16]. Имплантация в область кортикальной СК немедленно повышала нагрузку на хрящ более чем на 50%, что объясняет последствия «естественных» микропереломов в различных зонах СК.

Микропереломы в кортикальной СК являются причиной активного синтеза остеоцитами лиганда для рецепторов активатора ядерного фактора κB (RANKL, receptor activator of nuclear factor κB ligand), который отвечает за резорбцию кости [17, 18]. При этом снижается синтез антогониста RANKL остеопротегерина (OPG). Создаются идеальные условия микросреды для начала реструктуризации СК. Снижение отношения OPG:RANKL отмечено в экспериментах на моделях ОА, что сопровождалось активной деминерализацией СК [10]. Интересно, что дизрегуляция оси OPG:RANKL может наблюдаться и в популяциях других клеток, например хондроцитов, полученных от больных ОА [19].

Активный процесс ремоделирования СК неизбежно сопровождается сосудистой инвазией в глубокие слои суставного хряща благодаря избыточному синтезу эндотелиального фактора сосудистого роста, обнаруженного в избытке в синовиальной жидкости больных ОА [20]. Этот фактор активирует хондроциты, синтезирующие широкий спектр медиаторов. Среди этих медиаторов следует упомянуть прежде всего матриксные металлопротеазы (ММП) 1, 3, 9 и 13, а также белки ADAMTS 4 и 5. Считается, что совместное воздействие ADAMTS 5 и ММП 3 приводит к распаду протеогликанов и обнажению коллагена II типа, который немедленно подвергается атаке ММП 13 с необратимой деградацией матрикса хряща [21–23]. Таким образом, создаются идеальные условия для ремоделирования матрикса суставного хряща. В свою очередь ремоделирование матрикса хряща ухудшает его механические свойства, что усугубляет упругоэластические свойства СК. Возникает своего рода взаимовлияние по принципу замкнутого контура.

Еще 20 лет назад было замечено существование пор в СК нормальных суставов, которые обеспечивают метаболическое взаимодействие СК и матрикса суставного хряща [24–26]. Используя две различные модели ОА у мышей, удалось показать, что ремоделирование хряща и сосудистая инвазия в глубокие слои хряща способствуют увеличению количества и размера пор, обеспечивая активную диффузию малых молекул в обоих направлениях [27, 28].

Ремоделирование СК в поздних стадиях ОА. Поздние стадии ОА имеют следующие патофизиологические особенности: снижение активности метаболизма СК, развитие субхондрального склероза, утолщение слоя кальцифицированного хряща, истончение трабекул [29]. Характерной особенностью является снижение интенсивности резорбции СК при сохраненном потенциале костеобразования, что очень важно для выбора стратегии лечения поздней стадии ОА. Что касается феномена субхондрального склероза при ОА, то он хорошо известен ревматологам, но не отражает истин-

ную патоморфологическую картину. Дело в том, что несмотря на увеличение объема костной ткани (который и создает впечатление субхондрального склероза), минерализация кости в поздних стадиях ОА снижена, что подтверждается прямыми гистоморфологическими исследованиями [30–32]. Измененная минерализация СК может быть связана с эндогенной продукцией трансформирующего фактора роста (TGFβ) остеобластами, уровень которого у больных ОА повышен в 3 раза. TGFβ стимулирует синтез Dickkopf-протеина, известного ингибитора процессов минерализации [33, 34]. Dickkopf-протеин способен активировать в хондроцитах Wnt-сигнальный путь. Активация этого сигнального пути через Frizzled-рецепторы завершается повышением активности β-катенина, усиливающего распад матрикса хряща и вызывающего гипертрофию хондроцитов. Блокада любого их этих эффектов в эксперименте завершается сохранением хряща [35, 36].

В конце 90-х годов были выявлены две семьи с мутацией гена, кодирующего синтез белка, связанного с рецептором липопротеинов низкой плотности (low-density lipoprotein receptor-related protein 5, LPR5) [37]. Эта мутация вызывает увеличение объема кости с повышением минеральной плотности на величину, превышающую пять стандартных отклонений от нормы. Тем не менее ни один из членов этих семей не страдал ОА. Складывается впечатление, что влияния только механических факторов (субхондральный склероз) недостаточно для развития и прогрессирования ОА. Действительно, у гвинейских свиней линии Dunkin–Hartley, известных способностью к естественному развитию ОА, уже в возрасте 2 мес наблюдается отчетливое повышение метаболизма СК, а к 12 мес – существенное увеличение минеральной плотности СК с признаками прогрессирующего повреждения хряща и уменьшением его количества. Напротив, в линии 13 этой породы свиней минеральная плотность СК возрастает в 5–6 раз уже к 2-месячному возрасту, но без признаков повышения метаболизма СК. К 12 мес жизни у животных имеются минимальные признаки повреждения хряща с сохранением его количества [38].

Таким образом, можно утверждать, что ремоделирование СК – обязательное условие последующего ремоделирования суставного хряща с развитием ОА.

Перспективные терапевтические стратегии

Несколько терапевтических стратегий с целью предотвращения структурных и геометрических изменений СК, а затем и хряща при ОА были изучены в экспериментах на животных. Так, в одном исследовании у 10-месячных менискэктомированных мышей моделировали тяжелый ОА в течение 6 нед. Введение остеопротегерина, супрессора процессов костной резорбции и ремоделирования СК, сопровождалось увеличением объема СК и предупреждало деградацию матрикса хряща [39]. Лечение терипаратидом (рекомбинантный человеческий паратгормон) предотвращало прогрессирование ОА, ассоциированного с ранними изменениями СК, у кроликов [40]. Подобные результаты свидетельствуют о том, что подавление процессов раннего изменения геометрических и структурных свойств СК может предотвращать ремоделирование хряща и, таким образом, прогрессирование ОА [41].

К сожалению, в клинических исследованиях применение бисфосфонатов как антирезорбтивных агентов не влияло на изменение СК и профилактику прогрессирования ОА у больных [42, 43]. Весьма противоречивые результаты получены и при назначении эстрогенов и модуляторов эстрогеновых рецепторов [44–46].

Стронция ранелат – препарат с плейотропными свойствами

Стронция ранелат (СР) – препарат, эффективный при остеопорозе, продемонстрировал новые возможности в лечении ОА. Можно обозначить как минимум три точки патогенетического действия СР при ОА: метаболизм СК, костеобразование и антирезорбтивный эффект.

Еще в 2001 г. Y. Henrotin и соавт. [6] обосновали необходимость клинического изучения возможностей СР при ОА, показав *in vitro* способность препарата интенсивно увеличивать формирование хрящевого матрикса через ион-опосредованные механизмы стимуляции анаболических процессов в хондроцитах без влияния на резорбцию хряща. Таким образом, была подтверждена потенциальная возможность СР восстанавливать нарушенный баланс между синтезом и резорбцией хрящевого матрикса.

В 2007 г. P. Alexandersen и соавт. [47] показали, что назначение СР женщинам в постменопаузальном периоде сопровождалось снижением выделения с мочой CTX II – известного маркера деградации коллагена II типа. Опираясь на исследование Y. Henrotin и соавт., авторы теоретически обосновали влияния СР на ремоделирование СК и подчеркнули необходимость дальнейшего подтверждения прямого влияния СР на хрящ при ОА.

В 2008 г. O. Bruyere и соавт. [48] провели post-hoc-анализ с целью уточнения возможности СР предотвращать прогрессирование межпозвоночного остеоартроза (spinal osteoarthritis в терминологии авторов). В анализ были включены женщины, участвовавшие в клинических исследованиях SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) и TROPOS (Treatment Of Peripheral Osteoporosis), в которых изучались возможности терапии СР женщин в менопаузе с признаками остеопороза. Авторы установили, что под влиянием СР уменьшались интенсивность боли в спине независимо от наличия переломов позвонков и темп прогрессирования ОА (замедление скорости сужения межпозвоночных дисков).

В последующем в прямых исследованиях *in vitro* была доказана способность СР супрессировать синтез ММП 3 и 9 и увеличивать синтез остеопротегерина остеобластами, полученными из СК больных ОА [49]. Авторы подчеркивают, что СР нормализовал соотношения в известной молекулярной триаде OPG-RANK-RANKL, существенно уменьшая концентрацию RANKL на мембране остеобластов. Эта работа убедительно доказала возможность СР уменьшать ремоделирование СК, влияя как минимум на два патофизиологических звена: экспрессию ММП и доминирование RANK-RANKL.

В 2012 г. были опубликованы результаты двух исследований, посвященных влиянию СР на остеобластогенез. Известно, что в результате старения и при ОА количество остеобластов в СК снижается за счет переключения остеобластогенеза на адипогенез в костном мозге. Оказалось, что СР способен вызывать супрессию адипогенеза в экспериментальной модели ОА благодаря стимуляции дифференцировки мезен-

химальных стволовых клеток в остеобласты, опосредованной подавлением белка PPARγ2 [50]. Еще большее влияние СР на адипогенез было установлено в другой работе, продемонстрировавшей способность СР модулировать другой ключевой сегмент патофизиологии ОА – Wnt-сигнальный путь [51].

Таким образом, к 2012 г. было накоплено достаточно экспериментальных данных для патофизиологического обоснования применения СР при ОА.

Публикация результатов двух экспериментальных исследований эффективности СР при ОА у животных была логичным завершением предклинического обоснования применения препарата у человека. Так, J.-P. Pelletier и соавт. [52] наглядно продемонстрировали структурно-модифицирующий эффект СР на модели ОА у собак. Доказавшая свою релевантность модель ОА у собак в сочетании с убедительными свидетельствами уменьшения синтеза в матриксе хряща таких ключевых участников процесса развития ОА, как белок ADAMT5, стромелизин, а в синовиальной оболочке – интерлейкин 1β и ММП 1, на молекулярном уровне подтвердили перспективность включения СР в группу лекарственных препаратов, модифицирующих течение ОА.

Интересно, что на другой экспериментальной модели ОА, у крыс, был подтвержден еще один неожиданный эффект СР – угнетение апоптоза хондроцитов на фоне восстановления микроструктуры СК [53].

Неудивительно, что итогом исследований, проводившихся в течение более чем 10 последних лет, стала публикация результатов первого клинического исследования эффективности СР у больных ОА.

Согласно результатам 3-летнего рандомизированного контролируемого исследования 1371 пациента с ОА (SEKOIA – Strontium ranelate Efficacy in Knee OsteoarthrItis triAl), СР оказывает существенный структурно-модифицирующий эффект и замедляет прогрессирование ОА [54]. Первичной конечной точкой исследования явилась ширина рентгеновской суставной щели через 3 года после начала лечения. Вторичными конечными точками были скорость сужения рентгеновской суставной щели, динамика индекса WOMAC, глобальная оценка боли в коленном суставе и экскреция с мочой CTX II.

Сужение суставной щели (по минимальной ширине) в группе плацебо составило 0,37±0,59 мм, в группах пациентов, получавших СР в дозе 1 и 2 г/сут – соответственно 0,23±0,56 и 0,27±0,63 мм. Доля пациентов с выраженным прогрессированием ОА (т. е. сужением суставной щели >0,5 мм за период исследования) в группе плацебо достигала 33% и была значимо меньше в группах пациентов, получавших СР в дозе 1 г/сут (22%) и 2 г/сут (26%). Прием СР 2 г/сут также сопровождался более низкими значениями индекса WOMAC и глобальной оценки боли в коленном суставе к 3-му году лечения в сравнении с группой плацебо. Эти же показатели были статистически недостоверными для группы пациентов, получавших СР в дозе 1 г/сут.

Авторы исследования пришли к выводу, что, хотя СР задерживает структурные изменения хряща у больных гонартрозом, точный механизм его влияния до конца не изучен. С известной долей уверенности можно не согласиться с этой точкой зрения. Фундаментальное обоснование влияния СР на процессы ремоделирования в СК и хряще при ОА в условиях *in vitro* и *in vivo* легло в основу возможности подобного рода клинического исследования, результаты которого стали основой для регистрации нового показания для СР – лечение ОА коленных и тазобедренных суставов с целью замедления прогрессирования разрушения хряща. Безусловно, это не принципиальное решение проблемы ОА, но важный шаг в понимании его патофизиологии в свете меняющейся парадигмы заболевания и новых подходов к его лечению. Появление в ряду средств для лечения ОА первого препарата с доказанным структурно-модифицирующим действием, влияющего на все проявления ОА и замедляющего прогрессирование заболевания, обнадеживает и специалистов, и больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis, a disease of the joint as an organ. Arthr Rheum 2012;64(6):1697–707.
2. Meachim G. The effect of scarification on articular cartilage in the rabbit. J Bone Jt Surg Br 1963;45:150–61.
3. Radin E., Paul I., Tolkoff M. Subchondral bone damage in patients with early degenerative joint disease. Arthr Rheum 1970;13:400–5.
4. Carlson C.S., Loesser R.F., Purser C.B. et al. Osteoarthritis in cynomolgus macaques: A primate model of naturally occurring disease. J Orthop Res 1994;12:331–9.
5. Carlson C.S., Loeser R.F., Purser C.B. et al. Osteoarthritis in cynomolgus macaques. III: effects of age, gender, and subchondral bone thickness on the severity of disease. J Bone Min Res 1996;11:1209–17.
6. Henrotin Y., Labasse A., Zheng S.X. et al. Strontium ranelate increases cartilage matrix formation. J Bone Min Res 2001;16:299–308.
7. Benske J., Schunke M., Tillmann B. Subchondral bone formation in arthritis. Polychrome labeling studies in mice. Acta Orthop Scand 1988;59:536–41.
8. Wu D.D., Burr D.B., Boyd R.D., Radin E.L. Bone and cartilage changes following experimental varus or valgus tibial angulation. J Orthop Res 1990; 8: 572–85.
9. Intema F., Sniekers Y.H., Weinans H. et al. Similarities and discrepancies in subchondral bone structure in two differently induced canine models of osteoarthritis. J Bone Miner Res 2010;25:1650–57.
10. Bellido M., Lugo L., Roman-Blas J.A. et al. Subchondral bone microstructural damage by increased remodeling aggravates experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. Arth Res Ther 2010;12:R152.
11. Sniekers Y.H., Intema F., Lafeber F.P. et al. A role for subchondral bone changes in the process of osteoarthritis; a micro-CT study of two canine models. BME Musculoskel Dis 2008;9:20.
12. Bolbos R.I., Zuo J., Banerjee S. et al. Relationship between trabecular bone structure and articular cartilage morphology and relaxation times in early OA of the knee joint using parallel MRI at 3T. Osteoarthr Cartil 2008;16:1150–59.
13. Cox L.G., van Donkelaar E., van Rietbergen C.C. et al. Decreased bone tissue mineralization can partly explain subchondral sclerosis observed in osteoarthritis. Bone 2012;50:1152–61.
14. Bentolila V., Boyce T.M., Fyhrie D.P. et al. Intracortical remodeling in adult rat long bones after fatigue loading. Bone 1998;23:275–81.
15. Verborgt O., Gibson G.J., Schaffler M.B. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue in vivo. J Bone Min Res 2000;15:60–7.
16. Brown T.D., Radin E.L., Martin R.B., Burr D.B. Finite element studies of some juxtarticular stress changes due to localized subchondral stiffening. J Biomech 1984;17:11–24.

17. Kennedy O.D., Herman B.C., Laudier D.M. et al. Activation of resorption in fatigue-loaded bone involves both apoptosis and active pro-osteoclastogenic signaling by distinct osteocyte cell populations. Bone 2012;50:1115–22.
18. Nakashima T., Hayashi M., Fukunaga T. et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. Nat Med 2011;17:2131–34.
19. Kwan T.S., Amiable N., Pelletier J-P. et al. Modulation of, OPG, RANK, and RANKL by human chondrocytes and their implication during osteoarthritis. Rheumatology (Oxford) 2009;48:1482–90.
20. Brown R.A., Tomlinson I.W., Hill C.R. et al. Relationship of angiogenesis factor in synovial fluid to various joint diseases. Ann Rheum Dis 1983;42:301–7.
21. Botter S.M., Glasson S.S, Hopkins B. et al. ADAMTS5P/P mice have less subchondral bone changes after induction of osteoarthritis through surgical instability: implications for a link between cartilage and sucbchondral bone changes. Osteoarthr Cartil 2009;17:636–45.
22. Brown R.A., Weiss J.B. Neovascularisation and its role in the osteoarthritic process. Ann Rheum Dis 1988;47:881–5.
23. Luyten F.R., Lories R.J., Verschueren U. et al. Contemporary concepts of inflammation, damage and repair in rheumatic diseases. Best Pract Res Clin Rheum 2006;5: 829–48.
24. Clark J.M., Huber J.D. The structure of the human subchondral plate. J Bone Jt Surg Br 1990;72:866–73.
25. Duncan H., Jundt J., Riddle J.M. et al. The tibial subchondral plate. A scanning electron microscopic study. J Bone Jt Surg Am 1987;69:1212–20.
26. Lyons T.J., McClure S.F., Stoddart R.W., McClure J. The normal human chondro-osseous junctional region: evidence for contact of uncalcified cartilage with subchondral bone and marrow spaces. BMC Musculoskel Dis 2006;7:52.
27. Hwang J., Bae W.C., Shieu W. et al. Increased hydraulic conductance of human articular cartilage and subchondral bone plate with progression of osteoarthritis. Arthr Rheum 2008;58:3831–42.
28. Pan J., Wang B., Li W. et al. Elevated cross-talk between subchondral bone and cartilage in osteoarthritic joints. Bone 2012;51:212–7.
29. Karsdal M.A., Leeming D.J., Dam E.B. et al. Should subchondral bone turnover be targeted when treating osteoarthritis? Osteoarthr Cartil 2008;16:638–46.
30. Coats A.M., Zioupos P., Aspden R.M. Material properties of subchondral bone from patients with osteoporosis or osteoarthritis by microindentation testing and electron probe microanalysis. Calcif Tiss Int 2003;73:66–71.
31. Li B., Aspden R.M. Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis and osteoarthritis. J Bone Min Res 1997;12:641–51.
32. Mansell J.P., Bailey A.J. Abnormal cancellous bone collagen metabolism in osteoarthritis. J Clin Invest 1998;101:1596–603.
33. Chan T.F., Couchourel D., Abed Г. et al. Elevated Dickkopf-2 levels contribute to the abnormal phenotype of human osteoarthritic osteoblasts. J Bone Miner Res 2011;26:1399–410.
34. Li X., Liu P., Liu W. et al. Dkk2 has a role in terminal osteoblast differentiation and mineralized matrix formation. Nat Genet 2005;37:945–52.
35. Blom A.B., Brockbank S.M., van Lent P.L. et al. Involvement of the Wnt signaling pathway in experimental and human osteoarthritis: prominent role of Wnt-induced signaling protein 1. Arth Rheum 2009;60:501–12.
36. Luyten F.P., Tylzanowski P., Lories R.J. Wnt signaling and osteoarthritis. Bone 2009;44:522–7.
37. Johnson M.L., Gong G.D., Kimberling W. et al. Linkage of a gene causing high bone mass to human chromosome 11 (11q12–13). Am J Hum Genet 1997;60:1326–32.
38. Huebner J.L., Hanes M.A., Beckman B. et al. A comparative analysis of bone and cartilage metabolism in two strains of guinea-pig with varying degrees of naturally occurring osteoarthritis. Osteoarthr Cartil 2002; 10:758–67.
39. Kadri A., Ea H.K., Bazille C. et al. Osteoprotegerin inhibits cartilage degradation through an effect on trabecular bone in murine experimental osteoarthritis. Arth Rheum 2008;58:2379–86.
40. Bellido M., Lugo L., Roman-Blas J.A. et al. Improving subchondral bone integrity reduces progression of cartilage damage in experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. Osteoarthr Cartil 2011;19:1228–36.
41. Burr D.B., Gallant M.A. Bone remodeling in osteoarthritis. Nat Rev Rheum 2012;8:665–73.
42. Bingham C.O., Buckland-Wright J.C., Garnero P. et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. Arth Rheum 2006;54:3494–507.
43. Saag K.G. Bisphosphonates for osteoarthritis prevention: «Holy Grail» or not? Ann Rheum Dis 2008;67:1358–9.
44. Cirillo D.J., Wallace R.B., Wu L., Yood R.A. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. Arth Rheum 2006;54:3194–204.
45. Karsdal M.A., Byrjalsen I., Leeming D.J., Christiansen C. Tibolone inhibits bone resorption without secondary positive effects on cartilage degradation. BMC Musculoskel Dis 2008;9:153–60.
46. Nevitt M.C., Felson D.T., Williams E.N., Grady D. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arth Rheum 2001;44:811–8.
47. Alexandersen P., Karsdal M.A., Qvist P. et al. Strontium ranelate reduces the urinary level of cartilage degradation biomarker CTX-II in postmenopausal women. Bone 2007;40:218–22.
48. Bruyere O., Delferriere D., Roux C. et al. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. Ann Rheum Dis 2008;67:335–9.
49. Kwan T.S., Pelletier J.P., Mineau F. et al. Strontium ranelate inhibits key factors affecting bone remodeling in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. Bone 2011;49:559–67.
50. Fournier C., Perrier A., Thomas M. et al. Reduction by strontium of the bone marrow adiposity in mice and repression of the adipogenic commitment of multipotent C3H10T1/2 cells. Bone 2012;50:499–509.
51. Saidak Z., Hay E., Marty C. et al. Strontium ranelate rebalances bone marrow adipogenesis and osteoblastogenesis in senescent osteopenic mice through NFATc/Maf and Wnt signaling. Aging Cell 2012;11:467–74.
52. Pelletier J.-P., Kapoor M., Fahmi H. et al. Strontium ranelate reduces the progression of experimental dog osteoarthritis by inhibiting the expression of key proteases in cartilage and of IL-1β in the synovium. Ann Rheum Dis 2012; 00:1–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012–201710.
53. Yu D., Ding H., Mao Y. et al. Strontium ranelate reduces cartilage degeneration and subchondral bone remodeling in rat osteoarthritis model. Acta Pharmacologica Sinica 2013 (advance online publication, 21 Jan); doi: 10.1038/aps.2012.167.
54. Reginster J.-Y., Badurski J., Bellamy N. et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2013;72(2): 179–86.

ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА

Терапия остеоартроза (ОА) – всегда сложная проблема. Хронический дегенеративный процесс, приводящий к разрушению суставного хряща, повреждению субхондральной кости, поражению связок и синовиальных оболочек, остановить или хотя бы замедлить крайне трудно, особенно, если учесть, что механизмы развития ОА до конца не раскрыты. Известно, например, что весьма существенную роль в прогрессировании процесса играют гормональные нарушения. Доказано, что хондроциты имеют специфические рецепторы к глюкокортикоидам (ГК), половым гормонам, гормонам щитовидной железы, инсулину, соматотропину. Нарушение гормонального баланса напрямую сказывается на особенностях метаболизма хрящевой ткани.

Большое значение придается также нарушениям иммунной системы. Разрушение протеогликанов хряща сопровождается развитием иммунных реакций клеточного и гуморального типа, образованием иммунных комплексов и даже выработкой аутоантител к хрящевой ткани. Быстро развивается фиброз синовиальных оболочек, нарушается продукция полноценной синовиальной жидкости.

Но особый интерес в последнее время вызывает роль так называемых провоспалительных» цитокинов в развитии катаболических процессов в хряще. Речь идет в первую очередь об интерлейкинах (ИЛ) и факторе некроза опухоли α (ФНОα). Эти вещества активируют ферменты, принимающие участие в протеолитическом повреждении хрящевой ткани. Полагают, что коллагенолитические ферменты (металлопротеиназы) способствуют быстрой и необратимой деструкции хряща.

В арсенале врача наряду с традиционными средствами (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП – и хондропротекторы) появился препарат Артродарин®, влияющий на провоспалительные цитокины. Артродарин® содержит диацереин, который обладает симптом-модифицирующим эффектом замедленного действия. Он ингибирует синтез и активность ИЛ (в первую очередь ИЛ1, который играет важную роль в развитии воспаления, деградации и последующем разрушении хряща при ОА). Но препарат ингибирует также действие и других цитокинов, вызывающих воспаление. Более того, Артродарин® замедляет образование металлопротеиназ (коллагеназа, эластаза), которые, как отмечалось выше, участвуют в процессе повреждения хрящевой ткани. Важно отметить, что при длительном применении диацереин стимулирует синтез протеогликанов и не влияет на синтез простагландинов.

Фармакокинетика препарата обеспечивает его высокую эффективность. Артродарин® очень быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и практически полностью переходит (деацетилируется) в свою активную форму – реин. Прием препарата одновременно с пищей на 25% увеличивает его биодоступность. Уже через 2–2,5 ч концентрация реина в плазме достигает максимума. Правда, нужно учитывать, что при курсовом приеме препарат может кумулировать в организме. Препарат полностью выводится почками как в неизмененном виде, так и в виде солей.

Артродарин® следует принимать непрерывно длительно или курсами, продолжительностью не менее 3–4 мес. Продолжительность лечения, в зависимости от достигнутого результата, может быть весьма длительной. В период, предшествующий развитию терапевтического эффекта, который в среднем составляет 3–4 нед, Артродарин® можно назначать одновременно с анальгетиками и НПВП. Необходим периодический контроль показателей крови, печеночных ферментов, мочи. Артродарин® с осторожностью применяют при хронической почечной недостаточности; при ухудшении функции почек следует снизить дозу препарата.

ОБЗОР

Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина»

А.Е. Каратеев
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Эффективное купирование боли – необходимый элемент комплексной терапии ревматических заболеваний (РЗ). Центральное место среди анальгетиков занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В настоящее время в России используется 19 разных представителей этой группы, что позволяет подбирать наиболее подходящее лекарство для каждой клинической ситуации и конкретного пациента. Основным различием между НПВП является их безопасность. Имеются две «полярные» группы НПВП: неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 2 (нНПВП), которые достаточно часто вызывают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но более безопасны в отношении сердечно-сосудистой системы, и высокоселективные ЦОГ2-ингибиторы (коксибы), которые, напротив, характеризуются меньшим риском патологии ЖКТ, однако более высоким риском кардиоваскулярных осложнений. Ацеклофенак – препарат с умеренной селективностью в отношении ЦОГ2, занимает удачную позицию между нНПВП и коксибами, что делает его использование целесообразным при большинстве РЗ. Клинические испытания и эпидемиологические исследования показывают, что препарат обладает благоприятной переносимостью как в отношении ЖКТ, так и сердечно-сосудистой системы. В настоящем обзоре приведены основные данные, касающиеся оценки безопасности ацеклофенака, в том числе результаты последнего (2012) метаанализа популяционных исследований риска ЖКТ-кровотечений при использовании различных НПВП, и российского исследования АЭРОПЛАН (сравнение ацеклофенака и нимесулида).

Ключевые слова: *хроническая боль, нестероидные противовоспалительные препараты, желудочно-кишечный тракт, кардиоваскулярный риск, ацеклофенак.*
Контакты*: Андрей Евгеньевич Каратеев* ***aekarat@yandex.ru***

Aceclofenac in rheumatology: The golden mean

A.E. Karateev
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Effective pain relief is an essential component of combination therapy for rheumatic diseases (RD). Amongst analgesics, there are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that hold a central position. Nineteen different representatives of this group are currently used in Russia, which allows the most appropriate medication to be chosen for each clinical situation and a specific patient. The primary difference between NSAIDs is their safety. There are two polar groups of NSAIDs: 1) nonselective COX-2 inhibitors (nNSAIDS) that rather frequently cause complications in the gastrointestinal tract (GIT), but are safer for the cardiovascular system; and 2) highly selective COX-2 inhibitors (coxibs) that are, on the contrary, characterized by a lower risk for GIT disease, but a higher risk for cardiovascular events. Aceclofenac, a drug that has moderate COX-2 selectivity, holds a good position between nNSAIDs and coxibs, which makes its use advisable for most patients with RD. Clinical trials and epidemiological studies show that both the GIT and cardiovascular system well tolerate the drug. This review gives the basic data pertaining to the evaluation of the safety of aceclofenac, including the results of the last (2012) meta-analysis of population-based studies of the risk of GIT bleeding due to the use of various NSAIDs and those of the AEROPLAN Russian study (of aceclofenac versus nimesulide).

Key words: *chronic pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastrointestinal tract, cardiovascular risk, aceclofenac.*
Contact*: Andrei Evgenyevich Karateev* ***aekarat@yandex.ru***

В XXI в. основным инструментом лечения ревматических заболеваний (РЗ) является целенаправленная патогенетическая терапия. Использование высокотехнологичных лекарственных средств (таких, как генно-инженерные биологические препараты), воздействующих на ключевые элементы развития болезни, позволяет добиться максимального замедления темпов ее прогрессирования или ремиссии. Но даже самые действенные и современные лекарства не могут обеспечить терапевтический успех у всех больных, к тому же во многих случаях для достижения стойкого улучшения требуется длительное время. Поэтому ревматологу нередко приходится возвращаться к «старым добрым» симптоматическим средствам, которые облегчают страдания больного, хотя и не влияют на развитие заболевания [1–4].

Речь идет прежде всего об анальгетиках. Не вызывает сомнений, что боль является основным и наиболее тягостным проявлением хронических заболеваний суставов и позвоночника, которое определяет тяжесть страданий, функциональные нарушения и ухудшение социального положения пациента. В то же время хроническая боль оценивается сегодня как самостоятельная и весьма серьезная угроза жизни больного. Хроническая боль приводит к нарушениям гомеостаза, опосредованным реакцией симпатоадреналовой системы – повышением артериального давления, частоты сердечных сокращений и активацией тромбоцитов. Суммарно, это определяет существенное нарастание частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), способных привести к летальному исходу [1, 4].

В ряде работ было показано, что при остеоартрозе (ОА) и хронической боли в нижней части спины (БНЧС) – нозологических формах, не сопровождающихся висцеральной патологией (т. е. потенциально «несмертельных»), но характеризующихся выраженной, хронической болью, значительно повышается риск развития кардиоваскулярных катастроф [1, 4].

Так, швейцарские исследователи E. Nüesch и соавт. [5] оценили частоту летальных исходов у 1163 больных ОА, которых наблюдали около 5 лет. Оказалось, что риск гибели вследствие осложнений со стороны ССС у пациентов, страдающих этим заболеванием, в 1,7 раза выше, чем в популяции. В ходе последующего анализа был выявлен единственный фактор, который четко ассоциировался с развитием кардиоваскулярных катастроф у больных ОА – серьезное нарушение функции суставов, препятствующее нормальному движению. Среди умерших такие нарушения отмечались в 35% случаев, в то время как среди выживших – лишь в 17% ($p<0,001$)

Японские ученые M. Tsuboi и соавт. [6] получили аналогичные данные. В течение 10 лет они изучали динамику состояния 944 пациентов с различными РЗ. Как показали результаты проведенного анализа, у больных гонартрозом имелось более чем 2-кратное повышение риска гибели из-за кардиоваскулярных катастроф (отношение шансов – ОШ 2,32).

Исследователи из Австралии K. Zhu и соавт. [7] в течение 5 лет наблюдали 1484 пожилых женщин (старше 70 лет), страдающих хронической БНЧС. Среди них 21,7% исходно и 26,9% в конце периода наблюдения испытывали болевые ощущения ежедневно. В этой подгруппе риск гибели вследствие сердечно-сосудистых осложнений оказался более чем в 2 раза выше (ОШ 2,13; 1,35–3,34) в сравнении с теми пациентками, у которых боль возникала реже.

Необходимость широкого использования обезболивающих препаратов связана также с другим, сугубо практическим, аспектом. Пациенты обращаются в медицинские учреждения, не только чтобы узнать точный диагноз (хотя и это очень важно), а в первую очередь за облегчением страданий. Максимально полное и быстрое купирование основных симптомов – наиболее действенный способ завоевать доверие пациента и добиться приверженности длительной и сложной патогенетической терапии. И напротив, чрезмерное увлечение диагностическими мероприятиями и «базисными» средствами в ущерб простым и эффективным методам контроля боли может вызвать негативное отношение пациента к лечащему врачу и отвратить его от методов классической медицины [1, 4].

Однако достичь значительного улучшения у пациента с хронической болью не так просто. Это показывает работа испанских ученых L. Arboleya и соавт. [8], которые оценили мнение о результатах лечения 897 пациентов с ОА, не менее 6 мес получавших анальгетики, наиболее часто – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): диклофенак, ацеклофенак и пироксикам. Оказалось, что почти половина опрошенных (46%) были недовольны эффективностью назначенных лекарств и лишь 1 из 6 пациентов был полностью удовлетворен результатом обезболивающей терапии.

Очень наглядны данные британских исследователей M. Gore и соавт. [9], которые изучали практику применения анальгетиков (парацетамол, НПВП, трамадол, «слабые» и «сильные» опиоиды) у пациентов с ОА и БНЧС. Оказалось, что в течение 1-го месяца лечения назначенные лекарства по разным причинам (неэффективность, нежелательные явления и др.) отменяли примерно у 90% больных, от 30 до 60% составляли случаи замены терапии, до 15% – ее усиление (использование различных комбинаций). Можно видеть, что в большинстве случаев (не менее 2/3) изначально рекомендованный врачом анальгетический препарат не оправдал надежд и не позволил решить проблему боли.

Сложность выбора индивидуальной схемы обезболивающего лечения связана с тем, что патогенез хронической боли, наблюдаемой у пациентов с РЗ, является сложным, многокомпонентным. Он включает в себя и локальное воспаление, сопровождающееся выбросом цитокинов, простагландинов (ПГ) и других биологически активных веществ, и мышечный спазм, и повреждение элементов связочного аппарата, и биомеханические нарушения, а также дисфункцию болевой системы (периферическая и центральная сенситизация, «истощение» антиноцицептивных механизмов и др.) [1, 2, 10, 11]. Поэтому использование даже наиболее «мощных» анальгетических препаратов в качестве монотерапии далеко не всегда обеспечивает терапевтический успех. Можно предполагать, что решение проблемы рациональной аналгезии при РЗ должно основываться на комплексном подходе, предусматривающем совместное назначение лекарств, обладающих различным механизмом действия (рис. 1).

Рис. 1. *Комплексная анальгетическая терапия при РЗ*

Препаратами первой линии для контроля боли при РЗ следует считать НПВП. Они обладают уникальным сочетанием обезболивающего, проти-

вовоспалительного и жаропонижающего действия, обеспечивающим эффективное купирование основных симптомов, связанных с патологией органов опорно-двигательного аппарата [1, 2, 4, 12].

Фармакологические эффекты НПВП в наибольшей степени определяются их способностью блокировать фермент циклооксигеназу (ЦОГ) 2, который образуется в очагах тканевого повреждения и отвечает за активный синтез ПГ, важнейших медиаторов боли и воспаления. Однако анальгетическое действие НПВП реализуется не только путем снижения возбудимости периферических болевых рецепторов. Вероятно, не меньшее значение имеет влияние НПВП и на центральные механизмы формирования боли – феномен «центральной сенситизации», который также опосредован гиперпродукцией ПГ («асептическое нейрональное воспаление») и активацией глиальных клеток в ответ на стойкое и мощное болевое раздражение структур ноцицептивной системы [1, 2, 4]. Поэтому, если в патогенезе острой или хронической боли существенное значение имеет процесс воспаления (даже субклинического, как при ОА и люмбалгии), то назначение НПВП будет совершенно оправданным. В этой ситуации, как показывают данные большого числа клинических исследований, терапевтическая активность НПВП однозначно превосходит таковую анальгетиков (парацетамол и опиоиды), которые не обладают противовоспалительным потенциалом [1, 4].

В начале XXI в. на фармакологическом рынке России представлено 19 разных НПВП, причем речь идет не о генериках, которых на порядок больше, а о так называемых непатентованных наименованиях. Такое разнообразие создает для практикующих врачей известные трудности, ведь даже опытные специалисты не всегда могут определить критерии, которые следует использовать для решения вопроса о выборе того или иного препарата. Еще более усложняет ситуацию активная (а порой агрессивная) реклама некоторых фирм-производителей, продвигающих свой продукт как «самый действенный и безопасный».

К сожалению, ни один из существующих НПВП не может считаться идеальным: если препарат имеет преимущество по какому-либо параметру, скорее всего, у него обнаружатся и определенные недостатки. При этом следует принять за правило, что *анальгетическая активность всех НПВП в случае их применения в терапевтических дозах практически одинакова*. По крайней мере, нет неоспоримых данных, полученных в ходе серии хорошо организованных клинических испытаний, что какой-либо препарат этой группы существенно превосходит другие по противоболевому действию. Разница между НПВП определяется их безопасностью, и это различие может оказаться очень значительным [4].

Как известно, все НПВП делятся на две группы в зависимости от селективности по отношению к их главной фармакологической «мишени» – ЦОГ2: неселективные (нНПВП) и высокоселективные – так называемые коксибы. Селективность НПВП позволяет избежать подавления активности биохимического собрата ЦОГ2 – фермента ЦОГ1, нормальное функционирование которого необходимо для поддержания многих гомеостатических параметров, в частности защитного потенциала слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Блокада ЦОГ1, которую вызывают нНПВП, приводит к повышению риска развития угрожающей жизни патологии ЖКТ: НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии. Коксибы в этом отношении значительно менее опасны [4, 13, 14].

В то же время изолированное подавление ЦОГ2 может приводить к дисбалансу синтеза тромбоксана А2 и простациклина, что повышает вероятность развития сосудистого тромбоза. У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями это чревато повышением риска развития кардиоваскулярных катастроф – инфаркта миокарда и ишемического инсульта [4, 13, 14]. Как видно, использование нНПВП и коксибов имеет серьезные ограничения: они подходят далеко не всем пациентам. Можно представить два основных клинических сценария, при которых применение представителей этих лекарственных групп будет наиболее целесообразным:

1) нНПВП (кроме кеторолака, пригодного лишь для очень кратковременного приема): пациенты старшей возрастной группы с умеренным кардиоваскулярным риском, но без существенных факторов риска НПВП-гастропатии. В большинстве случаев эти препараты могут быть использованы лишь в комбинации с мощными гастропротекторами (ингибиторами протонной помпы);

2) коксибы: относительно молодые пациенты без клинически выраженной патологии ССС, имеющие факторы риска НПВП-гастропатии и/или диспепсию, нуждающиеся в относительно кратковременном лечении боли.

Между нНПВП и коксибами находятся препараты, обладающие умеренной селективностью в отношении ЦОГ2. Их применение должно сопровождаться меньшим числом серьезных осложнений со стороны ЖКТ, но при этом не приводить к значительному нарастанию риска осложнений со стороны ССС. Такие препараты особенно ценны сейчас, когда медицинская общественность (после недоброй памяти о «кризисе коксибов») с большой настороженностью относится к высокоселективным ЦОГ2-ингибиторам. А проблема осложнений со стороны ЖКТ при использовании нНПВП актуальности не теряла и не потеряет в дальнейшем.

Два десятилетия назад такую выигрышную позицию занимал диклофенак. Однако сегодня этот «золотой стандарт анальгетической терапии» (как его называли в 80-х годах и начале 90-х годов прошлого века), к сожалению, уже не соответствует высоким требованиям, которые предъявляются к безопасному использованию НПВП. В России именно с диклофенаком связано наибольшее число осложнений со стороны ЖКТ, прежде всего из-за широкого применения дешевых генериков этого препарата [15]. Еще сложнее ситуация с кардиоваскулярными осложнениями. Так, по данным метаанализа P. McGettigan и D. Henry [16] (30 исследований случай-контроль, включавших 184 946 больных с кардиоваскулярными осложнениями, и 21 когортное исследование, суммарно более 2,7 млн пациентов), риск инфаркта миокарда при использовании диклофенака увеличивается примерно на 40% (ОШ 1,4). В популяционном исследовании датских ученых E. Fosbol и соавт. [17] диклофенак демонстрировал наибольший среди НПВП (более высокий, чем у «коксибов»!) риск инфаркта, инсульта и кардиоваскулярной смертности.

Гораздо более привлекательно выглядит другой представитель «золотой середины» НПВП – ацеклофенак [18–20], производное фенилацетиловой кислоты, ближайшим «родственник» диклофенака. Но в его формулу включена 2,6-дихлорфениламиногруппа, и это небольшое отличие существенно изменяет фармакологические свойства препарата [21].

Большинство экспертов относят ацеклофенак к нНПВП. Тем не менее, по данным S. Saraf [20], соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ1/ЦОГ2 для ацеклофенака составляет 26, т. е. он может считаться более селективным в отношении ЦОГ2, чем целекоксиб и нимесулид, у которых это соотношение около 7. Подтверждением селективности ацеклофенака стала работа B. Hinz и соавт. [22], которые определяли выраженность блокады ЦОГ2 и ЦОГ1 в нейтрофилах человека под влиянием ацеклофенака 100 мг и диклофенака 75 мг. Оказалось, что после приема обоих препаратов активность ЦОГ2 была подавлена более чем на 97%, а ЦОГ1 – на 46 и 82% соответственно.

Важным достоинством ацеклофенака является высокая биодоступность – после перорального приема он практически полностью всасывается, а пиковая концентрация в плазме наступает уже через 1–3 ч (в среднем 1,8 ч). Препарат метаболизируется в печени, при этом его главный метаболит – 4-гидроксиацеклофенак, обладающий анальгетическим и противовоспалительным потенциалом. Интересно, что одним из дополнительных активных метаболитов ацеклофенака является диклофенак.

Элиминация ацеклофенака происходит быстро, в среднем уже через 4 ч половина препарата покидает организм, причем 70–80% его экскретируется с мочой, а примерно 20% попадает в кал. В синовиальной жидкости создается концентрация препарата, составляющая до 60% соответствующей концентрации в плазме [19, 21].

Кроме основного фармакологического эффекта (блокады ЦОГ2), ацеклофенак оказывает влияние на синтез важнейших цитокинов, таких как интерлейкин 1 (ИЛ1) и фактор некроза опухоли α (ФНО α) [19, 21]. Кроме того, он подавляет процесс ИЛ1-ассоциированной активации металлопротеиназ, что является одной из причин положительного воздействия ацеклофенака на синтез протеогликанов суставного хряща. Данное свойство относится к числу главных достоинств ацеклофенака и является веским доводом в пользу его применения у больных ОА [19, 21].

Имеются подтверждения позитивного влияния ацеклофенака на суставной хрящ. Так, J. Dingle [23] было изучено действие 13 различных НПВП на состояние хрящевой ткани. Всего исследовано 650 проб, взятых у больных ОА и 180 лиц без патологии суставов (контроль). У многих препаратов, в том числе индометацина, ибупрофена и диклофенака, *in vitro* отсутствовало положительное действие или даже негативное влияние на суставной хрящ. Ацеклофенак же, напротив, не только не усиливал деструкцию хряща, но и способствовал его активному восстановлению, подавляя катаболизм хрящевой ткани.

Близкие данные были получены L. Blot и соавт. [24], которые провели анализ биоптатов медиального надмыщелка бедра, взятых у 40 пациентов, страдавших выраженным или тяжелым гонартрозом. Проводилась инкубация хрящевой ткани с добавлением меченого глюкозамина в присутствии или отсутствии (контроль) ацеклофенака, мелоксикама и диклофенака. В дальнейшем с использованием анионобменной хромотографии оценивалась концентрация маркеров активности хрящевого метаболизма – хондроитина и гиалуроновой кислоты. Согласно полученным данным, ацеклофенак и мелоксикам оказывали достоверно стимулирующее влияние на метаболизм хряща, в то время как диклофенак подобным эффектом не обладал.

Ацеклофенак используется в клинической практике с конца 80-х годов; по данным на 2004 г., во всем мире лечение этим препаратом получило более 75 млн пациентов [20]. В нашей стране ацеклофенак, известный под торговой маркой «Аэртал», используется с 1996 г.

Возможности ацеклофенака демонстрирует работа M. Dooley и соавт. [25], представляющая собой метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с активным контролем, суммарно включавших 3574 больных, а также серии наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований (всего 142 746 пациентов). Полученные данные доказывают эффективность ацеклофенака для купирования боли у пациентов с РЗ и другими патологическими процессами, а также для улучшения функции и повышения активности при ОА и дорсопатиях. Подтверждено позитивное влияние препарата на число воспаленных суставов и утреннюю скованность при ревматоидном артрите (РА) и анкилозирующем спондилите (АС). По обезболивающему и противовоспалительному действию ацеклофенак не уступал или превосходил такие препараты, как диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и напроксен.

Наибольшее число работ, в которых изучались лечебное действие и переносимость ацеклофенака, проведено у больных ОА. При этом заболевании ацеклофенак успешно выдержал сравнение с парацетамолом, пироксикамом, напроксеном и диклофенаком.

В 6-недельном РКИ, проведенном E. Batlle-Gualda и соавт. [26], сравнивалась эффективность ацеклофенака 200 мг/сут и парацетамола 3 г/сут у 168 больных ОА. Показано достоверное преимущество ацеклофенака: уменьшение выраженности боли (по визуально-аналоговой шкале – ВАШ) было больше на 7,6 мм, индекса Лекена – на 1,6, а отсутствие эффекта отмечалось лишь у 1 больного (против 8 при приеме парацетамола; p=0,001). При этом переносимость ацеклофенака и парацетамола не различалась: суммарное число побочных эффектов составило 29 и 32% соответственно.

D. Ward и соавт. [27] в ходе 12-недельного РКИ оценили влияние ацеклофенака 200 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут на основные симптомы у 397 больных ОА. Ацеклофенак был эффективнее: значимое облегчение суставной боли (более 50% в сравнении с исходным уровнем) отмечено у 71 и 59% больных (p=0,005) соответственно. При этом осложнения со стороны ЖКТ достоверно реже возникали на фоне приема ацеклофенака.

Данные близкого по числу обследованных (n=374) и длительности наблюдения РКИ, проведенного D. Kornasoff и соавт. [28], показали, что ацеклофенак 200 мг/сут был столь же эффективен, как напроксен 1000 мг/сут, в отношении выраженности боли и нарушения функции у больных гонартрозом. При этом на фоне приема ацеклофенака побочные эффекты возникали реже: у 12,6 и 16,3% больных соответственно.

M. Perez Busquier и соавт. [29] в 2-месячном исследовании сравнивали эффективность и безопасность ацеклофенака 200 мг/сут и пироксикама 20 мг/сут у 240 больных ОА. Лечебное действие препаратов не различалось. В то же время переносимость ацеклофенака была существенно лучше: диспепсия возникла у 24 и 33 больных, при этом у 7 пациентов, получавших пироксикам, нежелательные эффекты явились причиной отмены терапии, а у 1 развилось опасное ЖКТ-кровотечение. На фоне приема ацеклофенака серьезных осложнений не отмечено.

Ацеклофенак продемонстрировал высокую эффективность не только при ОА, но и при других РЗ. Так, в 3-месячном исследовании E. Martin-Mola и соавт. [30] его эффективность сравнивали с таковой кетопрофена 200 мг/сут у 169 больных РА. Оба препарата обеспечили снижение боли и улучшение самочувствия. Кроме того, отмечалось достоверное уменьшение числа воспаленных суставов (индекс Ричи) и длительности утренней скованности. При этом лечебное действие ацеклофенака оказалось несколько выше. Так, в группе ацеклофенака прием препарата был прекращен из-за неэффективности лишь у 4 больных, в то время как в группе кетопрофена – у 7. Очень важно, что ацеклофенак характеризовался лучшей переносимостью: побочные эффекты стали причиной его отмены у 2 больных, а кетопрофена – у 11.

Интересна работа M. Schattenkirchner и K. Milachowski [31], которые сравнивали действие ацеклофенака 200 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 227 больных с острой люмбалгией. Через 10 дней терапии уровень боли снизился примерно одинаково: -61,6 и -57,3 мм (по ВАШ). Однако полное купирование боли отмечалось у 6 пациентов, принимавших ацеклофенак, и лишь у 1, получавшего диклофенак. Побочные эффекты отмечались в группе ацеклофенака несколько реже, чем у принимавших диклофенак: 14,9 и 15,9% соответственно.

Важнейшим подтверждением терапевтических возможностей ацеклофенака стала масштабная европейская программа оценки удовлетворенности врачей и пациентов исходом обезболивающей терапии. В эту работу, проведенную E. Lemmel и соавт. [32], было включено 23 407 больных из Австрии, Бельгии, Голландии и Греции, которые испытывали боль вследствие РЗ (РА, ОА, АС и дорсопатии), травм или перенесенной операции. Важно отметить, что более половины из них были недовольны эффектом предшествующей терапии НПВП, что и явилось причиной для перехода на ацеклофенак. Продолжительность лечения и число визитов при этом определялись лечащими врачами, исходя из индивидуальной клинической ситуации.

В конце периода наблюдения 85% пациентов определили терапевтическое действие ацеклофенака как «очень хорошее», 32% сообщили о полном прекращении боли. При этом число пациентов, которые на момент включения в исследование оценивали боль как «тяжелую», сократилось с 41 до 2%.

Одновременно с исследованием E. Lemmel и соавт. в Великобритании было проведено масштабное 12-месячное исследование SAMM [33]. Ацеклофенак в дозе 200 мг/сут был назначен 7890 пациентам с различными РЗ; контроль составили 2252 пациента, которые получали диклофенак 150 мг/сут. Исследование завершили 27,9 и 27,0% больных, средняя длительность приема НПВП – около полугода. Полученные данные показали преимущество ацеклофенака: суммарное число осложнений составило 22,4 и 27,1% ($p<0,001$), из них со стороны ЖКТ – 10,6 и 15,2% ($p<0,001$). Отмена терапии из-за нежелательных эффектов также достоверно реже наблюдалась на фоне приема ацеклофенака – 14,1 и 18,7% соответственно ($p<0,001$). Угрожающие жизни осложнения со стороны ЖКТ (кровотечения, перфорации) возникли лишь у небольшого числа пациентов – у 7 при использовании ацеклофенака и у 4 на фоне приема диклофенака (разница недостоверна).

Имеются данные, что ацеклофенак оказывает минимальное повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ. В ряде работ, правда, достаточно кратковременных и небольших, наблюдалось достоверно меньшее число эндоскопических изменений, возникающих на фоне приема этого препарата, в сравнении с другими НПВП [19–21]. Так, A. Yanagawa и соавт. [34] изучили влияние приема ацеклофенака, диклофенака и плацебо на слизистую оболочку желудка у 30 здоровых добровольцев. При эндоскопическом контроле оказалось, что у 8 добровольцев, получавших ацеклофенак, не было видимых изменений; лишь у 2 возникли эрозии. Аналогичная ситуация отмечалась у получавших плацебо. В подгруппе диклофенака изменения отсутствовали лишь у 4 добровольцев. У остальных обследованных выявлены изменения разной степени тяжести, в том числе у 2 – множественные (более 10) эрозии и язва.

Согласно экспериментальным данным M. Grau [35], ульцерогенный потенциал у ацеклофенака в 2, 4 и 7 раз меньше, чем у напроксена, диклофенака и индометацина. Механизм лучшей ЖКТ-переносимости ацеклофенака до конца неясен, некоторые авторы связывают его с отсутствием влияния на синтез ряда естественных компонентов защитного слоя слизистой оболочки желудка, таких как гексозамин, а также усилением кровотока в подслизистом слое ЖКТ.

Наиболее важным свидетельством преимущества ацеклофенака в отношении риска ЖКТ-осложнений являются данные серии эпидемиологических исследований [36–38]. Так, в декабре 2012 г. опубликованы результаты работы J. Castellsague и соавт. [39], которые провели метаанализ 28 эпидемиологических исследований, выполненных с января 1980 по май 2011 г. В них оценивался относительный риск развития ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВП. Согласно суммарным данным, ацеклофенак демонстрировал наименьший (!) относительный риск: ОШ 1,43 (0,65–3,15), такой же, как селективный ЦОГ2-ингибитор целекоксиб: 1,45 (1,17–1,81). Опасность развития ЖКТ-осложнений была отчетливо выше при использовании ибупрофена (1,84; 1,54–2,20), диклофенака (3,34; 2,79–3,99), мелоксикама (3,47; 2,19–5,50), нимесулида (3,83; 3,2–4,6), кетопрофена (3,92; 2,70–5,69), напроксена (4,1; 3,22–5,23) и индометацина (4,14; 2,19–5,90; рис.2).

На сегодняшний день имеется мало определенных данных о риске класс-специфических осложнений со стороны ССС, связанных с приемом ацеклофенака. В приведенных выше работах, включая масштабное 12-месячное исследование SAMM, какого-либо значимого отличия между ацеклофенаком и другими НПВП по частоте развития и дестабилизации артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, а также кардиоваскулярных катастроф, не отмечено. По-видимому, единственным конкретным источником информации по этому вопросу может являться эпидемиологическое исследование (по типу случай–контроль), проведенное финскими учеными [40]. В этой работе оценивался относительный риск кардиоваскулярных катастроф при использовании различных нНПВП на основании информации о 33 309 случаях развития инфаркта миокарда (соответствующий по полу и возрасту контроль составили 138 949 лиц). Ацеклофенак демонстрировал более низкий относительный риск развития инфаркта миокарда – 1,23 (0,97–1,62), чем индометацин – 1,56 (1,21–2,03), ибупрофен – 1,41 (1,28–1,55) и диклофенак – 1,35 (1,18–1,54).

Недавно в ФГБУ «НИИР» РАМН было проведено сравнение эффективности и безопасности ацеклофенака и нимесулида – исследование АЭРОПЛАН (Анализ эффектив-

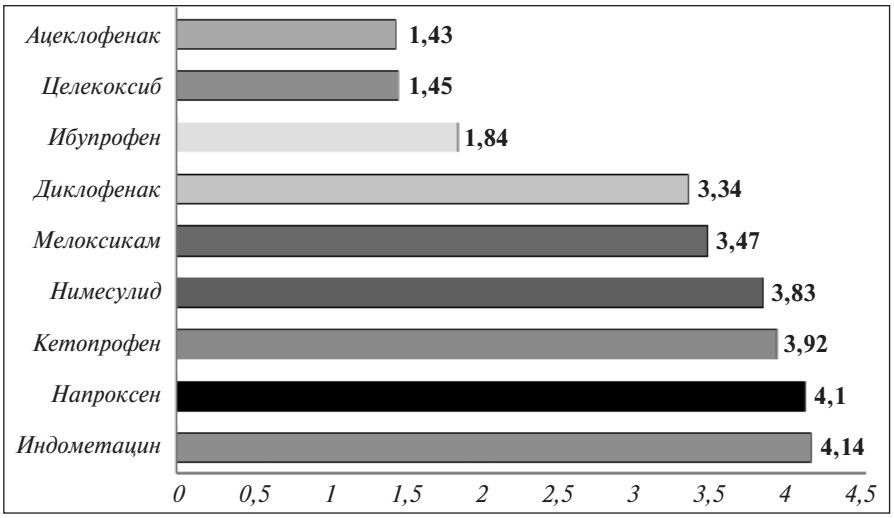


Рис. 2. *Относительный риск развития ЖКТ-кровотечения при использовании различных НПВП (метаанализ 28 популяционных исследований, 1980-2011 гг.) [39]*

Рис. 3. *Эндоскопические изменения верхних отделов ЖКТ на фоне 4-недельного приема ацеклофенака 200 мг/сут и нимесулида 200 мг/сут (исследование АЭРОПЛАН, n=60) [41]. ДПК – двенадцатиперстная кишка*

ности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом). Нимесулид в качестве препарата контроля был выбрано не случайно – в России он очень популярен и имеет репутацию хорошего анальгетика с благоприятной переносимостью. Исследуемую группу составили 60 больных РА, период лечения – 4 нед. Для определения осложнения со стороны ЖКТ всем больным до- и после курса терапии выполняли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). Кроме того, для изучения влияния приема НПВП на динамику АД всем больным проводили суточное мониторирование АД (СМАД) [41].

Согласно полученным результатам, оба препарата демонстрировали хороший терапевтический эффект. Так, на фоне приема ацеклофенака боль уменьшались в среднем на 29,8%, нимесулида – на 28,5% в сравнении с исходным уровнем. В плане ЖКТ-безопасности ацеклофенак оказался лучше: на фоне приема этого препарата эндоскопические изменения (единичные эрозии) были выявлены у 5 (18%) больных. В контрольной группе ухудшение эндоскопической картины отмечено у 7 (25%) пациентов, причем у одного больного развилась язва, а у другой пациентки – множественные эрозии (рис. 3). При этом суммарное число больных с каким-либо ЖКТ-осложнением (диспепсия + бессимптомные эндоскопические изменения) в группе ацеклофенака оказалось достоверно меньшим: 32,1 и 46,4% (p=0,0408).

В отношении влияния на АД оба препарата показали себя с наилучшей стороны: при использовании как ацеклофенака, так и нимесулида отрицательной динамики СМАД не отмечено.

Таким образом, ацеклофенак имеет четко доказанный в серии хорошо спланированных (хотя и относительно кратковременных) исследований обезболивающий и противовоспалительный потенциал. Его терапевтические преимущества подтверждают результаты масштабной европейской программы по изучению удовлетворенности больных анальгетической терапией. Ацеклофенак по эффективности не уступает, и даже несколько превосходит такие популярные НПВП, как диклофенак, ибупрофен, кетопрофен и нимесулид.

Ацеклофенак отличается превосходной переносимостью: в сравнении с другими НПВП он на 20–50% реже вызывает гастралгии и другие неприятные симптомы со стороны ЖКТ.

Справедливости ради следует отметить, что в ходе РКИ при использовании ацеклофенака не отмечено значительного снижения частоты опасных ЖКТ-осложнений, таких как кровотечения или клинически выраженные язвы. Нет также информации о крупных сравнительных эндоскопических исследованиях ацеклофенака, позволяющих оценить развитие эндоскопических язв – наиболее важного «суррогатного маркера» ЖКТ-осложнений.

Тем не менее реальная клиническая практика, отражением которой являются популяционные исследования (метаанализ J. Castellsague[39]), свидетельствует об очень низком риске развития ЖКТ-кровотечений при использовании ацеклофенака.

Риск кардиоваскулярных осложнений на фоне приема ацеклофенака относительно невысок: он, по крайней мере, не превышает аналогичный показатель для других нНПВП.

Ацеклофенак используется в России более 15 лет и зарекомендовал себя как эффективный, надежный и безопасный препарат. Последнее российское исследование АЭРОПЛАН подтверждает преимущества ацеклофенака [42–44].

Таким образом, можно констатировать, что ацеклофенак является качественным препаратом, обладающим сбалансированным сочетанием анальгетического, противовоспалительного потенциала, а также хорошей переносимости. Это универсальный анальгетик, который можно применять как для быстрого обезболивания в ургентных ситуациях, так и для длительного контроля боли при хронических РЗ. По фармакологическим свойствам он занимает удачную позицию «золотой середины» между коксибами и нНПВП, что делает его использование целесообразным у подавляющего большинства ревматологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2012;512 с.
2. Lee Y. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. Curr Rheum Rep 2013;15(1):300.
3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Симптоматическая терапия при ревматических заболеваниях. М., 2012;53 с.
4. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009;167 с.
5. Nüesch E., Dieppe P., Reichenbach S. et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. BMJ 2011;342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165.
6. Tsuboi M., Hasegawa Y., Matsuyama Y. et al. Do musculoskeletal degenerative diseases affect mortality and cause of death after 10 years in Japan? J Bone Min Metab 2011;29(2):217–23.
7. Zhu K., Devine A., Dick I., Prince R. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. Spine. 2007;32(18):2012–8.
8. Arboleya L., de la Figuera E., Soledad Garcia M., Aragon B. Management pattern for patients with osteoarthritis treated with traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs in Spain prior to introduction of Coxibs. Curr Med Res Opin 2003;19(4):278–87.
9. Gore M., Sadosky A., Leslie D. et al. Therapy Switching, Augmentation, and Discontinuation in Patients with Osteoarthritis and Chronic Low Back Pain. Pain Pract 2012;12(6):457–68.
10. McDougall J., Linton P. Neurophysiology of Arthritis Pain. Curr Pain Head Rep 2012 Sep 29 [Epub ahead of print].
11. Schaible H. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. Curr Rheum Rep 2012;14(6):549–56.
12. Van de Laar M. Pergolizzi J., Mellinghoff H. et al. Pain Treatment in Arthritis-Related Pain: Beyond NSAIDs. The Open Rheum J 2012;6:320–30.
13. Насонов Е.Л. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. Клин фармакол тер 2003;12(1):64–9.
14. Burmester G., Lanas A., Biasucci L. et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. Ann Rheum Dis 2011;70(5):818–22.
15. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска. Тер арх 2008;5:62–6.
16. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. PLoS Med 2011; DOI:10.1371/journal.pmed.1001098.
17. Fosbol E., Folke F., Jacobsen S. et al. Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Among Healthy Individuals. Circ Cardiovasc Qual Outcom 2010;3:395–405.
18. Насонова В.А. Ацеклофенак (аэртал) в ревматологической практике. Тер арх 2005;77(5):87–90.
19. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. Exp Opion Pharmacother 2004;5(6):1347–57.
20. Reginster J., Paul I., Henrotin Y. What is the role of aceclofenac in the therapeutic arsenal against chronic osteoarthritis pathologies? Rev Med Liege 2001;56(7):484–8.
21. Saraf S. Aceclofenac: A Potent Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug in Latest Reviews. Latest Rev 2006;4(3).
22. Hinz B., Rau T., Auge1 D. et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. Clin Pharmacol Ther 2003;74:222–35.
23. Dingle J. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. Z Rheum 1999;58(3):125–9.
24. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J., Manicourt D. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human car-tilage. Br J Pharmacol 2000;131(7): 1413–21.
25. Dooley M., Spencer C., Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. Drugs 2001;61(9):1351–78.
26. Batlle-Gualda E., Roman Ivorra J., Martin-Mola E. et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. Osteoarthr Cartil 2007;15(8): 900–8.
27. Ward D., Veys E., Bowdler J., Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. Clin Rheum 1995;14(6):656–62.
28. Kornasoff D., Frerick H., Bowdler J., Montull E. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. Clin Rheum 1997;16(1):32–8.
29. Perez Busquier M., Calero E., Rodriguez M. et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. Clin Rheum 1997;16(2):154–9.
30. Martin-Mola E., Gijon-Banos J., Ansoleaga J. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheum Int 1995;15(3):111–6.
31. Schattenkirchner M., Milachowski K. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. Clin Rheum 2003;22(2):127–35.
32. Lemmel E., Leeb B., De Bast J., Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with acec-lofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. Curr Med Res Opin 2002;18(3):146–53.
33. Haskinsson E., Irani M., Murray F. A large prospective open-label, multi-centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. Eur J Rheum Inflam 2000;17:1–7.
34. Yanagawa A., Kudo T., Shimada J. et al. Endoscopic evaluation of Aceclofenac-induced gastroduodenal mucosal damage: a double-blind comparisonr with sodium Diclofenac and Placebo. Jap J Rheum 1998;8:249–59.
35. Grau M., Guasch J., Montero J. et al. Pharmacology of the potent new non-steroidal anti-inflammatory agent aceclofenac. Arzneimittelforschung 1991; 41(12):1265–76.
36. Lanas A., Garsia-Rodriguez L., Arroyo M. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations. Gut 2006;55(12):1731–38.
37. Laporte J., Ibanez L., Vidal X., Vendrell L. et al. Upper gastrointestinal bleeding asso-ciated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. Drug Saf 2004;27:411–20.
38. Llorente M., Tenias J., Zaragoza A. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Rev Esp Enferm Dig 2002;94(1):13–8.
39. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project).Drug Saf 2012;35(12):1127–46.
40. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitali-zation for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. Eur Heart J 2006;27(14):1657– 63.
41. Каратеев А.Е., Денисов Л.Н., Маркелова Е.И. и др. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом). Cons Med 2013 (в печати).
42. Гришаева Г.П., Балабанова Р.М. Опыт применения Аэртала (ацеклофенака) при лечении ревматических заболеваний. Трудн пац 2005; 2:56–9.
43. Лила А.М. Применение Аэртала (ацеклофенака) в клинической практике. РМЖ 2009;4:291–5.
44. Насонова В.А., Каратеев А.Е. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака. Совр ревматол 2009;3: 58–66.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания

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

В патогенезе остеоартроза (ОА) большая роль отводится провоспалительным цитокинам – интерлейкину 1 (ИЛ1), фактору некроза опухоли α, активизирующим катаболические процессы в хрящевой ткани и субходральной кости.
Диацереин – препарат, обладающий способностью блокировать рецепторы клеток к ИЛ1, снижать активность металлопротеиназ, оксида азота и таким образом предупреждать воспаление и деструкцию сустава при ОА.

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

A novel approach to treating osteoarthrosis as a chronic inflammatory disease

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

A large role in the pathogenesis of osteoarthrosis (OA) is assigned to proinflammatory cytokines, such as interleukin 1 (IL1) and tumor necrosis factor-α, which activate catabolic processes in the cartilaginous tissue and subchondral bone.
Diacerein is a medication that is able to block IL1 receptors, to lower the activity of metalloproteinases and nitric oxide, and thus to prevent joint inflammation and destruction in OA.

Key words: *osteoporosis, diacerein.*
Contact*: Rimma Mikhailovna Balabanova* ***balabanova@irramn.ru***

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием опорно-двигательного аппарата в популяции. За 5 лет (с 2007 по 2011 г.) число больных ОА увеличилось более чем в 2 раза: с 3131 тыс. до 6621 тыс. По мере старения населения число пациентов с ОА возрастает. В России доля лиц старше 65 лет составляет 12,9%, что почти вдвое превышает показатель ВОЗ (7%).

Учитывая, что больные ОА имеют большое число сопутствующих заболеваний, требующих приема гипотензивных, сахароснижающих и других препаратов, при выборе схемы лечения этого заболевания необходимо помнить о совместимости лекарственных средств и безопасности терапии.

ОА преимущественно поражает нагрузочные диартрозные суставы (коленные, тазобедренные), однако и суставы кистей, преимущественно дистальные, вовлечены в патологический процесс. При ОА поражаются все ткани сустава, но в большей степени – хрящевая пластина и субхондральная кость.

Среди факторов, влияющих на прогрессирование ОА, выделяют возраст старше 45 лет, женский пол, наследственность, постменопаузу, предшествующую травму сустава. Ряд факторов, имеющих отрицательное воздействие на хрящ, может быть устранен самим пациентом. Это касается снижения массы тела, повышения физической активности, уменьшения нагрузки на проблемные суставы, дозированного ношения тяжестей. Обучению пациентов уделяется большое внимание в школах для больных ОА.

Суставной хрящ состоит из матрикса, основными компонентами которого являются протеогликаны и коллаген, и хондроцитов. Потеря протеогликанов приводит к снижению сопротивляемости матрикса нагрузке, истончению поверхностных слоев хряща, а при длительном действии этого фактора – к разволокнению пластинки, образованию трещин вплоть до полного исчезновения хряща.

В литературе появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что развитие ОА начинается с хронического воспаления в синовиальной оболочке, субхондральной кости и связочном аппарате. Воспаление в этих структурах приводит к возникновению синовита, остита, энтезитов, что подтверждается результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ). Исход воспаления завершается формированием остеофитов и деструкцией суставной поверхности.

Исследования последних лет свидетельствуют о роли провоспалительных цитокинов – интерлейкина 1 (ИЛ1; ИЛ1β), фактора некроза опухоли α (ФНОα) в патогенезе ОА, что свидетельствует в пользу иммунного характера воспаления при этом заболевании. Оба цитокина в повышенных количествах определялись в синовиальной оболочке, синовиальной жидкости и хряще у больных ОА [1]. В хондроцитах эти цитокины повышают синтез протеаз, особенно металлопротеаз, а также снижают синтез протеогликанов, тканевого ингибитора металлопротеаз, при этом они стимулируют выработку кислородных радикалов, оксида азота, что способствует прогрессированию катаболических процессов в хряще. ИЛ1β стимулирует выработку и других провоспалительных цитокинов – ИЛ6, ИЛ8. В эксперименте антитела к ИЛ1 предупреждали хрящевую

и костную деструкцию, а антитела к ФНОα уменьшали выраженность синовита. В процессах воспаления при ОА принимают участие и другие медиаторы, в частности простагландины, образующиеся в процессе метаболизма арахидоновой кислоты.

Таким образом, в патогенезе ОА задействован широкий круг медиаторов воспаления, влияние которых распространяется не только на хрящ, но и на синовиальную оболочку, субхондральную кость, связочный аппарат, приводя к развитию синовита, периостита, тендинита. В последние годы большое внимание уделяется нарушению минерализации субхондральной кости при этом заболевании. Следствием таких процессов являются болевой синдром, нарушение функции суставов, ухудшение качества жизни пациентов вплоть до потери трудоспособности и необходимости эндопротезирования пораженного сустава.

Для ОА характерно медленное прогрессирование. Первым симптомом, заставляющим пациента обратиться к врачу, является боль, усиливающаяся при ходьбе, спуске по лестнице и так называемая стартовая боль, возникающая после длительного сидения или отдыха. Припухлость сустава возникает при накоплении синовиальной жидкости и отеке периартикулярных тканей. При большей длительности процесса появляются мышечная слабость, деформация суставов.

Для верификации диагноза ОА используют критерии Американской коллегии ревматологов, которые разработаны для каждой из локализаций болезни. Они основаны на клинических проявлениях заболевания, лабораторных исследованиях синовиальной жидкости (при гонартрозе) и данных рентгенологического исследования. Для ранней диагностики используют УЗИ суставов и МРТ, которая позволяет выявить процессы, происходящие в субхондральной кости – отек костного мозга.

Лечение ОА до настоящего времени остается сложной проблемой, основанной на индивидуальном выборе комплексной тактики терапии в зависимости от локализации и распространенности заболевания, выраженности его клинических проявлений, деструкции сустава, функциональной активности пациента, наличия у него сопутствующей патологии.

Основной целью лечения ОА является уменьшение или купирование боли, улучшение функции сустава, а также качества жизни пациентов. Это достигается в первую очередь назначением быстродействующих симптоматических препаратов, к которым относятся парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако при длительном приеме парацетамола и использовании его в высоких суточных дозах возникает гепато- и нефротоксичность. НПВП широко применяются в ревматологии благодаря их анальгетическому и особенно противовоспалительному действию. При выборе НПВП у пожилых больных, а это большинство пациентов с ОА, необходимо учитывать особенности фармакодинамики препарата, его совместимость с лекарственными средствами, применяемыми для лечения сопутствующих заболеваний, безопасность в отношении возникновения нежелательных явлений, а также влияние на хрящ [2–5].

Патогенетическое действие оказывают хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат [6].

ХС – глюкозаминогликан, являющийся главным компонентом внеклеточного матрикса не только хряща, кости, связок, сухожилий, входящих в сустав, но и других тканей – сосудистой стенки, кожи. В качестве лечебного препарата используют два типа ХС – хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат.

Глюкозамин – аминомоносахарид, существующий в виде трех солей: глюкозамина гидрохлорид, глюкозамина сульфат и N-ацетилглюкозамин. Он участвует в структуре молекул глюкозаминогликанов, гепарана и кератина сульфата, гиалуронана, а также клеточных мембран. Глюкозамина сульфат используется хондроцитами для синтеза протеогликанов, глюкозаминогликанов и гиалуроновой кислоты.

Оба препарата (ХС и глюкозамина сульфат) оказывают анаболическое действие на структуру хряща, стимулируя синтез протеогликанов. Их антикатаболическое влияние проявляется в ингибировании активности катаболических ферментов (стромелизина, эластазы, аггреканазы, коллагеназы и др.). Противовоспалительный эффект ХС обусловлен подавлением стимулированного ИЛ1 синтеза простагландинов, а глюкозамина сульфата – снижением уровня ИЛ1 в синовиальной жидкости, подавлением синтеза оксида азота, а также образования супероксидных радикалов. В многочисленных клинических исследованиях, посвященных применению ХС и глюкозамина сульфата показано, что они обладают не только обезболивающим и противовоспалительным, но и структурно-модифицирующим эффектом: стабилизируют ширину суставной щели, замедляют формирование эрозий, снижают риск эндопротезирования суставов [7]. Созданы комбинированные препараты, в состав которых входит ХС и глюкозамина сульфат, что потенцирует их действие. В нашей стране одним из первых комбинированных так называемых хондропротекторов был КОНДРОнова, продемонстрировавший хорошую переносимость даже у пациентов с сопутствующими заболеваниями (сердечно-сосудистой патологией, гастродуоденопатией, заболеваниями печени и почек), а также с непереносимостью стандартных НПВП [8]

Прогресс в области генно-инженерных и молекулярных технологий способствовал более глубокому пониманию цепи последовательных процессов, характерных для патогенеза ОА. Благодаря этому намечены основные точки приложения патогенетической терапии, направленной против основных медиаторов воспаления.

В последние годы особый интерес исследователей вызывает ИЛ1, играющий важную роль в патогенезе ОА. При этом заболевании хондроциты экспрессируют рецепторы для ИЛ1, что повышает их чувствительность к данному цитокину. Под влиянием ИЛ1 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 циклооксигеназа (ЦОГ) 2, индуцирующего синтез простагландинов, участвующих в развитии воспаления [9].

ИЛ1 влияет на плазминоген, способствуя превращению его в активный плазмин, который в свою очередь переводит неактивные про-МП в активную форму, усиливая деградацию внеклеточного матрикса. Катаболическое действие

ИЛ1 проявляется в стимулировании выработки хондроцитами и синовиоцитами оксида азота, способного повреждать внеклеточный матрикс. Кроме того, оксид азота, снижая концентрацию антагониста рецептора ИЛ1 (ИЛ1аР), сам активирует ИЛ1. Оксид азота влияет на апоптоз хондроцитов, который в 2–4 раза выше у больных ОА, чем у здоровых. ИЛ1β повышает экскрецию кальция, активирует остеобласты, в результате чего снижается интенсивность формирования костной ткани. Уменьшение под его влиянием концентрации остеокальцина приводит к разрушению субхондральной кости. Все это свидетельствует о многообразии патофизиологического воздействия провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ1, на катаболизм хряща, субхондральной кости делает его мишенью терапевтической стратегии ОА [10].

Ингибирующее действие на выработку и активность ИЛ1 оказывает препарат диацереин, являющийся ацетилированной формой реина.

Фармакокинетика препарата хорошо изучена: при пероральном приеме диацереин быстро абсорбируется с последующим деацетилированием и превращением в активный метаболит реин, пиковая концентрация которого в плазме достигается через 15–30 мин. Реин почти полностью связывается с белками плазмы (>90%), выводится 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 препарата необходимо лишь при тяжелых нарушениях функции почек (при клиренсе креатинина 10–30 мл/мин).

Основное патогенетическое действие диацереина и его активного метаболита реина при ОА заключается в ингибировании синтеза ИЛ1, подавлении экспрессии рецепторов к ИЛ1 на поверхности хондроцитов, что спсобствует 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 NFkB в ядро, снижая этим экспрессию NFkB-зависимых генов, в том числе ответственных 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): ТФРβ1 и ТФРβ2, влияющих на активность хондроцитов и их способность продуцировать протеогликан и коллаген, что способствует восстановлению структуры хряща. Под его влиянием также увеличивается синтез гиалуроната синовиальными клетками.

Представляет интерес действие диацереина на состояние минеральной плотности костной ткани, изученное на модели овариоэктомированных крыс, у которых он снижал уровень щелочной фосфатазы и гидрооксипролина мочи [11]. Взаимоотношению процессов минерализации в субхондральной кости и прогрессирования ОА уделяется большое внимание [12]. К настоящему времени проведены многочисленные исследования, подтвердившие клиническую эффективность диацереина.

Важным преимуществом диацереина является наличие у него эффекта «последействия, что показано в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании K. Pavelka и соавт. [13]. Исследование включало 168 больных с II–III стадией первичного гонартроза и выраженностью боли по визуально-аналоговой шкале (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, за которыми продолжалось наблюдение еще 3 мес. Ко 2-му месяцу лечения был получен выраженный анальгетический эффект, остававшийся стабильным и после прекращения терапии. К концу курса лечения (3 мес) зарегистрировано снижение боли на 21,6 мм у получавших диацереин и на 9,4 мм при использовании плацебо. Через 6 мес боль уменьшилась соответственно на 22,5 и 9,3 мм. Что касается безопасности диацереина, то 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 цвета мочи. Не выявлено изменения лабораторных показателей, отражающих состояние функции почек и печени [13].

B. Rintelen и соавт. [14] провели систематический метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) из 23 представленных в различных базах данных, посвященных оценке симптом-модифицирующего действия диацереина. Авторы показали, что препарат значимо улучшает симптомы болезни по сравнению с плацебо, имеет практически равное с НПВП действие, но в отличие от них обладает выраженным последействием и не вызывает тяжелых побочных явлений.

Метанализ РКИ, посвященных 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 [15]. К концу наблюдения снижение выраженности боли было более значимым у получавших диацереин, чем у леченных НПВП и в группе плацебо (по оценке боли, физического функционирования, значительно меньшему приему анальгетиков «по требованию»). Количество побочных явлений при приеме диацереина было сходным с таковым НПВП, хотя при использовании последних побочные явления были более тяжелыми.

Структурно-модифицирующий эффект диацереина изучали в 3-летнем рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 507 больных с первичным коксартрозом [16]. Измерение суставной щели осуществляли при ежегодной рентгенографии тазобедренного сустава. Достоверно реже рентгенологическое прогрессирование выявлялось у больных, получавших диацереин, в отличие от группы плацебо (47,3 и 62,3% соответственно; p=0,007). Меньшей была скорость прогрессирования в течение 3 лет приема препарата: в среднем 0,18±0,25 против 0,23±0,23 мм в год в группе плацебо, что свидетельствует о структурно-модифицирующем действии диацереина. Необходимость в эндопротезировании тазобедренных суставов в период лечения и через 3 мес после его завершения была у 14,5%

больных основной группы и 19,8% обследованных в группе плацебо.

В отечественной литературе имеются данные о клиническом эффекте препарата артрокер – генерика артродарина [17]. В одном сообщении описано 45 женщин в возрасте 45–72 лет, имеющих II рентгенологическую стадию ОА, которым назначали артрокер в дозе 100 мг/сут в течение 16 нед. Выраженность боли по ВАШ достоверно уменьшилась с 65,8 до 39,2 мм. По опроснику HAQ показатель качества жизни к концу наблюдения составил 0,85.

Второе сообщение [18] касалось лечения артрокером 24 больных ОА, преимущественно женщин (20), при этом в 83,3% случаев имелся синовит. Несмотря на короткую продолжительность терапии – всего 1 мес, авторы отмечают уменьшение выраженности боли на 50% у 62,5% больных и купирование синовита во всех случаях. Интегральный индекс WOMAC снизился вдвое – с 47,2 до 24,3. Половина больных смогли отказаться от НПВП.

Оценка безопасности диацереина проведена у 484 больных гонартрозом, получавших различные суточные дозы препарата: 50, 100, 150 мг в сравнении с плацебо в течение 16 нед. Все три дозы оказались эффективнее плацебо в отношении снижения выраженности боли, индекса WOMAC. Побочные явления (послабление стула) развились у 53,3% больных при приеме диацереина в дозе 150 мг/сут, у 29,7% – 100 мг/сут и у 13,6% больных при использовании плацебо. Число пациентов, отказавшихся из-за этого от лечения диацереином, составило 9,8% при приеме 150 мг/сут и 2,7% –100 мг/сут; в группе плацебо терапию прекратило 2,4% пациентов [19].

Таким образом, по современным представлениям, в патогенезе ОА важную роль играет воспаление, затрагивающее все структуры сустава, что требует проведения активного противовоспалительного лечения, направленного на различные звенья иммунного воспаления. При ОА коленных и тазобедренных суставов отмечены высокая эффективность и безопасность диацереина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van de Loo F.A., Joosten L.A., van Lent P.L. et al. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and inerleukin-6 in cartilage proteoglican metabolism and destruction: effect of in situ blocking in murine antigen- and zymosan-induced arthritis. Arthr Rheum 1995;38:164–72.
2. Laporte J., Ibanez L.,Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. Drug saf 2004;27:411–20.
3. Kulich W., Fagerer N., Schwann H. Effect of the NSAID nimesulide on the radical scavenger glutatione S-transferase in patients with osteoarthritis of the knee. Curr Med Res Opin 2007;23(8)1981–6.
4. Helin-Salmivaara A.,Virtanen A., Veslainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. Eur Heart 2006;27:1657–63.
5. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxity associated with nimesulide and other NSAIDs. Br Med J 2003;327:18–22.
6. Алексеева Л.И. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении остеоартроза.Cons med 2009;11:100–4.
7. McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P. et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA 2000;283:1469–75.
8. Коган К.М., Золотарева Г.Д., Бернштейн И.Л. и др. Практический опыт применения препаратов нимулид и КОНДРОнова окружными специалистами и врачами-ревматологами г.Москвы. Науч-практич ревматол 2005;4:58–60.
9. Martel-Pelletier J., Mineau F., Jolicoeur F.C. et al. In vitro effects of Diacerhein and Rhein on IL-1 and TNF-a system in human osteoarthritis synovium and chondrocytes. J Rheum 1998;25:753–62.
10. Pelletier J.P., 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 Rheum 2003;21:171–7.
11. Балабанова Р.М., Каптаева А.К. Артродарин – новый препарат патогенетической терапии остеоартроза. Науч-практич ревматол 2009;2:49–53.
12. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания. Науч-практич ревматол 2011;1:50–7.
13. Pavelka K., Trc T., Karpas K. et al. The efficacy and safety of Diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study with primery end points at two months after the end of a three-month treatment period. Arthr Rheum 2007;56:4055–64.
14. Rintelen B., Neumann K., Leeb B.F. A meta-analysis of controlled clinical studies with Diacerhein in the treatment osteoarthritis. Arch Int Med 2006;166:1899–906.
15. Leeb B.F., Rintelen B. Systematic meta-analysis trials with Diacerhein in osteoarthritis.Osteoarth Cartil 2005;13(Suppl A):S 68.
16. Dougades M., Nguen M., Berdah L. et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerhein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-etar placebo-controlled trial. Arthr Rheum 2001;44:2539–47.
17. Лыгина Е.В., Филоненко С.П., Савкина Н.П. и др. Оценка эффективности терапии диацереином у больных гонартрозом.Тезисы II Всероссийского конгресса ревматологов. Ярославль,2011;40.
18. Мясоутова Л.И., Лапшина С.А, Васильев А.Г. Применение артрокера в лечении гонартроза. Тезисы II Всероссийского конгресса ревматологов. Ярославль, 2011;51.
19. Pelletier J.P., Yaron M., Haraoui B. Efficacy and safety of Diacerhein in osteoarthritis of the knee. Arthr Rheum 2000;43:2339–48.