

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2014 (52) 2

R h e u m a t o l o g y S c i e n c e & P r a c t i c e

Учредители: ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН,
Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»

Главный редактор

Е.Л. Насонов — д.м.н., профессор, академик РАН,
Москва, Россия

Заместитель главного редактора

В.И. Мазуров — д.м.н., профессор, академик РАН,
Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь

В.Н. Амирджанова — д.м.н., Москва, Россия

Научный редактор

Ю.А. Олюнин — д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

V.I. Mazurov — Academician of the Russian Academy of
Sciences, Professor, DM, St. Petersburg, Russia

Executive secretary

V.N. Amirdzhanova — DM, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin — DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

З.С. Алекберова — д.м.н., профессор, Москва, Россия

Е.Н. Александрова — д.м.н., Москва, Россия

Л.И. Алексеева — д.м.н., Москва, Россия

Л.П. Ананьева — д.м.н., Москва, Россия

Р.М. Балабанова — д.м.н. Москва, Россия

А.А. Баранов — д.м.н., профессор, Ярославль, Россия

Б.С. Белов — д.м.н., Москва, Россия

Е.А. Галушко — д.м.н., Москва, Россия

Л.Н. Денисов — д.м.н., Москва, Россия

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

Н.Н. Кузьмина — д.м.н., профессор, Москва, Россия

Ю.В. Муравьев — д.м.н., профессор, Москва, Россия

И.П. Никишина — к.м.н., Москва, Россия

Т.В. Попкова — д.м.н., Москва, Россия

Т.М. Решетняк — д.м.н., профессор, Москва, Россия

А.В. Смирнов — д.м.н., Москва, Россия

Н.А. Шостак — д.м.н., Москва, Россия

Ш.Ф. Эрдес — д.м.н., профессор, Москва, Россия

Иностранные члены редколлегии:

Т. Бардин — профессор, Париж, Франция

Н. Дамьянов — профессор, Белград, Сербия

Дж.С. Смолен — профессор, Вена, Австрия

Е. Файст — ассистент профессора, Берлин, Германия

М. Кутоло — профессор, Генуя, Италия

Р.Ф. ван Волленховен — профессор, Стокгольм, Швеция

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova — DM, Moscow, Russia

E.N. Aleksandrova — DM, Moscow, Russia

L.I. Alekseeva — DM, Moscow, Russia

L.P. Anan'eva — Professor, DM, Moscow, Russia

R.M. Balabanova — Professor, DM, Moscow, Russia

A.A. Baranov — Professor, DM, Yaroslavl, Russia

B.S. Belov — DM, Moscow, Russia

E.A. Galushko — DM, Moscow, Russia

L.N. Denisov — Professor, DM, Moscow, Russia

D.E. Karateev — DM, Moscow, Russia

N.N. Kuz'mina — Professor, DM, Moscow, Russia

Yu.V. Murav'ev — Professor, DM, Moscow, Russia

I.P. Nikishina — PhD, Moscow, Russia

T.V. Popkova — DM, Moscow, Russia

T.M. Reshetnyak — Professor, DM, Moscow, Russia

A.V. Smirnov — DM, Moscow, Russia

N.A. Shostak — Professor, DM, Moscow, Russia

Sh.F. Erdes — Professor, DM, Moscow, Russia

Foreign members of the Editorial Board:

T. Bardin — Professor of Medicine, Paris, France

N. Damianov — Professor of Medicine, Belgrade, Serbia

J.S. Smolen — Professor of Medicine, Vienna, Austria

E. Feist — Professor Assistant, Berlin, Germany

M. Cutolo — Professor of Medicine, Genoa, Italy

R. van Vollenhoven — Professor of Medicine, Stockholm, Sweden



Фото на обложке:

М.Э. Цанян, С.К. Соловьев,
А.В. Торгашина,
Е.Н. Александрова,
С.Г. Раденска-Лоповок,
Е.В. Николаева,
Е.Л. Насонов

«Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении».

Геморрагические высыпания на коже кистей после проведения второго курса терапии РТМ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.И. Алексеева, Москва, Россия
В.В. Бадюкин, Москва, Россия
А.И. Дубиков, Владивосток, Россия
А.Б. Зборовский, Волгоград, Россия
И.А. Зборовская, Волгоград, Россия
А.Е. Каратеев, Москва, Россия
В.Н. Коваленко, Киев, Украина
В.И. Коненков, Новосибирск, Россия
Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия
А.М. Лила, Санкт-Петербург, Россия
Г.В. Лукина, Москва, Россия
В.И. Макарова, Архангельск, Россия
Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия
Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия
В.П. Павлов, Москва, Россия
С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия
А.П. Ребров, Саратов, Россия
Я.А. Сигидин, Москва, Россия
Н.Ф. Сорока, Минск, Беларусь
В.Н. Сороцкая, Тула, Россия
А.И. Сперанский, Москва, Россия
Т.М. Черных, Воронеж, Россия
Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия
С.С. Якушин, Рязань, Россия

EDITORIAL BOARD:

E.I. Alekseyeva, Moscow, Russia
V.V. Badokin, Moscow, Russia
A.I. Dubikov, Vladivostok, Russia
A.B. Zborovskiy, Volgograd, Russia
I.A. Zborovskaya, Volgograd, Russia
A.E. Karateev, Moscow, Russia
V.N. Kovalenko, Kiev, Ukraine
V.I. Konenkov, Novosibirsk, Russia
N.I. Korshunov, Yaroslavl, Russia
A.M. Lila, St. Petersburg, Russia
G.V. Lukina, Moscow, Russia
V.I. Makarova, Arkhangelsk, Russia
L.V. Menshikova, Irkutsk, Russia
E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia
V.P. Pavlov, Moscow, Russia
S.G. Radenska-Lapovok, Moscow, Russia
A.P. Rebrov, Saratov, Russia
Ya.A. Sigidin, Moscow, Russia
N.F. Soroka, Minsk, Belarus
V.N. Sorotskaya, Tula, Russia
A.I. Speransky, Moscow, Russia
T.M. Chernykh, Voronezh, Russia
N.P. Shilkina, Yaroslavl, Russia
S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

Издательская группа АРР:
115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а
Тел.: главный редактор (499) 614-4490
ответственный секретарь (499) 614-4285
зав. редакцией

Вера Николаевна Калмыкова
(499) 614-4490
e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал
обязательна.

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации в Государственном
комитете РФ по печати ПИ № 77-1738
от 14.02.2000 г.

Архив журнала «Научно-практическая
ревматология» в сети Интернет:
<http://www.rheumatolog.ru>
<http://www.elibrary.ru>
<http://www.rheumat-journal.ru>
<http://rsp.ima-press.net>

Научно-практическая ревматология,
2014; 52(2), 129–242
© ФГБУ «НИИР» РАМН

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»
Тел.: (495) 926-7814

Отпечатано в типографии «Логан»
Тираж — 3000 экз.

Подписной индекс в агентстве «Роспечать»
36 896

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации
основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата
и доктора медицинских наук.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

Достижения ревматологии в XXI в.	133
<i>Е.Л. Насонов</i>	

НОВЫЕ РОССИЙСКИЕ И МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры	141
<i>М.С. Елисеев</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА)	147
--	-----

Т.В. Бекетова, Е.Н. Александрова, Т.М. Новоселова, Е.Г. Сажина, Е.В. Николаева, В.Н. Сороцкая, Е.В. Земерова, И.Ф. Нам, Н.М. Никитина, Г.С. Архангельская, З.Р. Багаутдинова, И.Н. Дашков, С.Ю. Черных, О.В. Жирова, Ю.А. Лушпаева, Л.В. Маснева, И.П. Афанасьева, А.Е. Арсеньев, И.В. Кондратенко, И.Б. Башкова, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов

Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении	159
---	-----

М.Э. Цанян, С.К. Соловьев, А.В. Торгашина, Е.Н. Александрова, С.Г. Раденска-Лоповок, Е.В. Николаева, Е.Л. Насонов

Оценка содержания CD4+CD25+CD127low регуляторных Т-лимфоцитов и их функционального состояния по экспрессии молекул CTLA-4 и CD39 у больных ревматоидным артритом.	169
--	-----

Г.А. Жулай, Е.К. Олейник, О.Ю. Барышева, А.В. Чуров, В.М. Олейник, П.Н. Кравченко, А.А. Кучин

Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 — оценка структурно-модифицирующего действия препарата	174
---	-----

Л.И. Алексеева, Е.П. Шарипова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамтдинова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов

Клинические особенности подагры у женщины: результаты сравнительного исследования	178
--	-----

М.С. Елисеев, Н.А. Чикаленкова, В.Г. Барскова

Результативность образовательных программ по раннему выявлению анкилозирующего спондилита для врачей первичного звена в г. Казани	183
--	-----

С.А. Лапишина, Л.И. Мясоутова, Р.Г. Мухина, И.Г. Салихов

Лечебная физкультура при анкилозирующем спондилите: рекомендации и реальность	187
--	-----

Т.В. Дубинина, М.В. Подряднова, С.О. Красненко, Ш.Ф. Эрдес

Изучение показателей функции внешнего дыхания и их взаимосвязи с клинической активностью больных ревматоидным артритом	192
---	-----

Д.В. Бестаев, А.В. Волков, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов

Новые аспекты лечения хронической боли: многоцентровое открытое клиническое испытание препарата Кетонал Дуо у больных с дегенеративными заболеваниями суставов.	195
--	-----

Н.В. Чичасова, Р.Г. Камалова, Т.В. Плаксина, А.А. Попов

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Синдром активации макрофагов у больных системным ювенильным артритом	202
<i>С.Р. Родионовская, И.П. Никишина</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб	209
<i>Е.Л. Насонов</i>	

ОБЗОР

Головная боль, эпилептические припадки, когнитивные расстройства и цереброваскулярные заболевания как самые распространенные нейропсихические синдромы при системной красной волчанке.	222
<i>Н.В. Пизова</i>	

ДИСКУССИИ

Комментарии к статье «Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита», опубликованной в №4 за 2013 г.	228
<i>А.П. Ребров, И.З. Гайдукова</i>	

ИНФОРМАЦИЯ

Обзор VI научно-образовательного курса EULAR, посвященного системной красной волчанке (Италия, Пиза, 1–6 сентября 2013 г.)	230
<i>Т.А. Панафидина</i>	

Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ревматология» №10 от 29 марта 2014 г.	238
--	-----

НЕКРОЛОГ

Зара Владимировна Хетагурова.	242
------------------------------------	-----

C O N T E N T S

FRONTIERS

- Achievements in Rheumatology in the XXI century 133
E.L. Nasonov

NEW RUSSIAN AND INTERNATIONAL GUIDELINES

- New international recommendations for the diagnosis and treatment of gout 141
M.S. Eliseev

ORIGINAL RESEARCH

- Russian experience with using monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the Russian Register NORMA) 147
T.V. Beketova, E.N. Aleksandrova, T.M. Novoselova, E.G. Sazhina, E.V. Nikolaeva, A.V. Smirnov, V.N. Sorotskaya, E.V. Zemerova, I.F. Nam, N.M. Nikitina, G.S. Arkhangel'skaya, Z.R. Bagautdinova, I.N. Dashkov, S.Yu. Chernykh, O.V. Zhirnova, Yu.A. Lushpaeva, L.V. Masneva, I.P. Afanasieva, A.E. Arseniev, I.V. Kondratenko, I.B. Bashkova, S.I. Glukhova, E.L. Nasonov
- Rituximab treatment efficacy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy in the long-term follow-up. 159
M.E. Tsanyan, S.K. Soloviev, A.V. Torgashina, E.N. Aleksandrova, S.G. Radenska-Lopovok, E.V. Nikolaeva, E.L. Nasonov
- Evaluation of the content of CD4+CD25+CD127low regulatory T cells and their functional status according to the expression of CTLA-4 and CD39 molecules in patients with rheumatoid arthritis 169
G.A. Zhulai, E.K. Oleinik, O.Yu. Barysheva, A.V. Churov, V.M. Oleinik, P.N. Kravchenko, A.A. Kuchin
- A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: the assessment of the structure-modifying effect of the drug 174
L.I. Alekseeva, E.P. Sharapova, E.A. Taskina, N.V. Chichasova, G.R. Imametdinova, N.A. Shostak, N.G. Pravdyuk, L.N. Denisov
- Clinical features of gout in women: the results of a comparative study 178
M.S. Eliseev, N.A. Chikalenkova, V.G. Barskova
- Effectiveness of educational programs on early diagnosis of ankylosing spondylitis for primary care physicians in Kazan 183
S.A. Lapshina, L.I. Myasoutova, R.G. Mukhina, I.G. Salikhov
- Therapeutic exercise for patients with ankylosing spondylitis: recommendations and reality 187
T.V. Dubinina, M.V. Podryadnova, S.O. Krasnenko, Sh.F. Erdes
- A study of parameters of the external respiratory function and their relationship to the clinical activity of patients with rheumatoid arthritis 192
D.V. Bestaev, A.V. Volkov, D.E. Karateev, E.L. Nasonov
- New aspects of treating chronic pain: multicenter, open-label clinical trial of medication Ketonal Duo in patients with degenerative joint diseases. 195
N.V. Chichasova, R.G. Kamalova, T.V. Plaksina, A.A. Popov

POSTGRADUATE PROGRAM OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION

- Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile arthritis 202
S.R. Rodionovskaya, I.P. Nikishina

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE XXI CENTURY

- New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib 209
E.L. Nasonov

REVIEW

- Headache, seizures, cognitive disorders, and cerebrovascular diseases as the most common neuropsychic syndromes in systemic lupus erythematosus. 222
N.V. Pizova

DISCUSSION

- Comments on the article «Early diagnosis of ankylosing spondylitis» published in №4, 2013. 228
A.P. Rebrov, I.Z. Gaidukova

INFORMATION

- An overview of the VI EULAR scientific educational course dedicated to systemic lupus erythematosus (Pisa, Italy, September 1–6, 2013). 230
T.A. Panafidina
- Minutes №10 of the Meeting of the Rheumatology Task Force, Expert Council, Ministry of Health of the Russian Federation on March 29, 2014. 238

OBITUARY

- Zara Vladimirovna Khetagurova 242

Достижения ревматологии в XXI в.

Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское ш., 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Shosse 34A, Moscow, 115522 Russia

Контакты: Евгений Львович Насонов
sorkat@iramn.ru

Contacts:
Evgeny Nasonov
socrat@iramn.ru

Поступила 01.04.14

Иммуновоспалительные (аутоиммунные) заболевания относятся к числу наиболее тяжелых хронических болезней человека. В их число входят аутоиммунные ревматические болезни, поражающие взрослых и детей: ревматоидный артрит, ювенильные артриты, спондилоартриты, псориатический артрит, а также системная красная волчанка и другие системные заболевания соединительной ткани. В статье рассматриваются российский опыт диагностики и фармакотерапии ревматических болезней и основные направления научных исследований. Они включают разработку стратегии профилактики, внедрение инновационных методов ранней диагностики, лечения и прогнозирования исходов наиболее тяжелых форм аутоиммунных ревматических болезней в рамках реализации концепции персонализированной медицины.

Ключевые слова: аутоиммунитет; ревматоидный артрит; системная красная волчанка; метотрексат; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Насонов ЕЛ. Достижения ревматологии в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):133–140.

ACHIEVEMENTS IN RHEUMATOLOGY IN THE XXI CENTURY

E.L. Nasonov

Immunoinflammatory (autoimmune) diseases are among the most severe chronic diseases in humans. These include autoimmune rheumatic diseases that affect children and adults: rheumatoid arthritis, juvenile arthritides, spondyloarthritides, psoriatic arthritis, as well as systemic lupus erythematosus and other systemic connective tissue diseases. The article examines the Russian experience of diagnosis and pharmacotherapy of rheumatic diseases and the main trends in research. They include the development of prevention strategy, the introduction of innovative methods for early diagnosis, treatment, and prognosis of outcomes of the most severe forms of autoimmune rheumatic diseases under the concept of personalized medicine.

Keywords: autoimmunity; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; methotrexate; biological drugs.

Reference: Nasonov EL. Achievements in rheumatology in the XXI century. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):133–140.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-133-140>

Иммуновоспалительные (аутоиммунные) заболевания относятся к числу наиболее тяжелых хронических болезней человека, их частота в популяции приближается к 10% [1]. Наиболее яркими представителями этого класса заболеваний являются аутоиммунные ревматические болезни, поражающие взрослых и детей, в первую очередь ревматоидный артрит (РА), ювенильные артриты, спондилоартриты (СпА), включая псориатический артрит (ПсА), а также системная красная волчанка (СКВ) и другие системные заболевания соединительной ткани. Актуальность проблемы аутоиммунных ревматических болезней для современной медицины определяется их высокой распространенностью в популяции, трудностью их ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом. Высокий риск преждевременной смерти связан не только с «тяжестью» самого аутоиммунного процесса, но и с развитием широкого спектра коморбидных состояний, кардиоваскулярных [2], онкологических [3], интерстициальных заболеваний легких [4] и др.

По современным представлениям, в основе патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний лежит сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов («дисбаланс») иммунорегуляторных механизмов, ограни-

чивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды. Особое внимание привлечено к провоспалительным цитокинам – фактору некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкину 6 (ИЛ6), а также ИЛ12, ИЛ23, ИЛ17 и др., участвующим в развитии хронического воспаления, приводящего к деструкции суставов и других органов и систем. Фундаментальное значение в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний играют дефекты В-клеточной толерантности, которые приводят к синтезу аутоантител, поддерживающих воспаление и деструкцию тканей организма человека, и способствуют нарушению Т-клеточного иммунного ответа. Все это вместе взятое делает перечисленные выше провоспалительные цитокины и В- и Т-клетки перспективными терапевтическими мишенями для лечения аутоиммунных ревматических заболеваний [5].

Ревматология – одна из наиболее бурно развивающихся медицинских специальностей, которая эффективно адаптирует достижения и вносит вклад в прогресс мировой фундаментальной и клинической медицины. Такие аутоиммунные ревматические заболевания, как РА и СКВ, – не только наиболее тяжелые хронические заболевания человека, но и «модели» для изучения фундаментальных механизмов патогенеза и под-

ходов к фармакотерапии других распространенных форм неинфекционных заболеваний. Именно для лечения этих заболеваний в начале XXI в. специально разработано более 10 инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител (мАТ) и рекомбинантных белков, ингибирующих активность важнейших провоспалительных цитокинов – ФНО α [5], ИЛ6 [6], ИЛ1 [7], ИЛ17 [8], ИЛ12/23 [9], а также патологическую активацию Т-лимфоцитов [5] и В-лимфоцитов [10–12], многие из которых успешно применяются в клинической практике во всем мире, в том числе в России. Изучение клинических и иммунологических эффектов ГИБП позволяет получить принципиально новые данные о патогенезе ревматических и других иммуновоспалительных заболеваний человека.

Особое внимание в последние годы привлекает ИЛ6 – мультифункциональный цитокин, продуцируемый различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, моноциты, фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки, клетки трофобласта, опухолевые клетки и др. [6]. Один из наиболее характерных системных провоспалительных эффектов ИЛ6 – стимуляция острофазового воспалительного ответа, который связан с увеличением экспрессии гена *ИЛ6* в печени и проявляется в повышении концентрации белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок – СРБ, фибриноген, сывороточный амилоидный белок А – SAA). При этом именно с SAA связывают возникновение вторичного амилоидоза, частого осложнения РА. Под действием ИЛ6 увеличивается синтез в печени другого острофазового белка – гепсидина, при связывании которого с транспортной молекулой ферропортином происходит ингибирование высвобождения железа макрофагами и уменьшение абсорбции железа в двенадцатиперстной кишке, что ведет к развитию анемии хронического заболевания у пациентов с РА [13]. ИЛ6 стимулирует выработку лептина – гормона, способствующего формированию анорексии, характерной для хронических воспалительных заболеваний. Важные проявления системного действия ИЛ6 – лихорадка и утренняя скованность, связанные с суточным ритмом секреции данного цитокина, максимум которой приходится на ранние утренние часы. Локальные эффекты ИЛ6 также весьма многообразны и определяются его влиянием на патогенетические механизмы синовита и деструктивного поражения суставов. Как известно, развитие артрита характеризуется неоваскуляризацией синовиальной ткани, сопровождающейся лейкоцитарной инфильтрацией и гиперплазией синовиоцитов, что, в конечном итоге, приводит к образованию паннуса. Среди цитокинов и факторов роста, участвующих в патогенезе РА, наибольшей ангиогенной активностью обладает васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР). ИЛ6 в присутствии растворимого рецептора ИЛ6 (рИЛ6Р) стимулирует выработку ВЭФР синовиальными фибробластами больных РА, активирует синтез эндотелиальными клетками, мононуклеарными клетками и синовиальными фибробластами таких хемокинов, как МХБ1 и ИЛ8, усиливает экспрессию молекул адгезии ICAM1 в эндотелии, что способствует миграции воспалительных клеток в полость сустава. ИЛ6 (в комбинации с ИЛ1) обладает способностью стимулировать выработку синовиальными клетками матриксных металлопротеиназ

(ММП) 1, 3, 13, играющих важную роль в деструкции хрящевой ткани при РА [14]. Под влиянием ИЛ6 происходит усиление остеокластогенеза и костной резорбции, имеющих центральное значение в прогрессировании эрозивного поражения суставов при РА. ИЛ6 способствует созреванию остеокластов из гематопоэтических стволовых клеток гранулоцитарно-макрофагального ряда. Взаимодействие ИЛ6 и рИЛ6Р активирует синтез простагландина E2 (ПГЕ2), индуцирующего экспрессию RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) в остеобластах, что сопровождается снижением продукции остеопротегерина (ОПГ) и стимуляцией процесса образования остеокластов. Важную роль ИЛ6 в патогенезе РА связывают с влиянием данного цитокина на адаптивный иммунный ответ. ИЛ6 способствует пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела (ревматоидный фактор – РФ, антитела к цитруллинированным белкам – АЦБ) и иммуноглобулины, оказывая прямое действие на плазмобласты и активируя продукцию ИЛ21 в CD4+ Th-лимфоцитах. Кроме того, ИЛ6 совместно с трансформирующим фактором роста β (ТФР β), ИЛ1 β и ИЛ23 вызывает дифференцировку наивных CD4+ Th-клеток в Th17-лимфоциты (вырабатывают ИЛ17, ИЛ12, ИЛ22) и подавляют экспансию Т-регуляторных клеток. Патологические нарушения этих клеточных популяций рассматриваются в качестве ключевых компонентов хронического воспаления и аутоиммунитета при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. В настоящее время ингибция ИЛ6, в первую очередь с использованием гуманизированных мАТ к рецепторам ИЛ6 – тоцилизумаба (ТЦЗ, Акторма; «Ф. Хоффман-ля Рош Лтд»), рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений в лечении не только РА, но и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. К ним относятся системный вариант ювенильного идиопатического артрита, болезнь Стилла взрослых, васкулиты с преимущественным поражением крупных артерий (гигантоклеточный артериит, ревматическая полимиалгия, болезнь Такаясу) и др. Успешные результаты применения ТЦЗ создали предпосылки для разработки широкого спектра мАТ, блокирующих активность как самого ИЛ6, так и его рецепторов, которые в перспективе могут сформировать новый класс ГИБП – ингибиторы ИЛ6 (табл. 1), что будет не менее важным достижением фармакотерапии воспалительных заболеваний, чем создание ингибиторов ФНО α .

Большое внимание привлекает относительно недавно открытая субпопуляция Т-клеток – так называемые Th17-клетки, которые синтезируют широкий спектр цитокинов, в первую очередь ИЛ17А, ИЛ17Е, ИЛ21 и ИЛ22 [8]. По современным представлениям, Th17-клетки играют фундаментальную роль в иммунопатогенезе широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний человека, включая РА, псориаз, ПсА, воспалительные заболевания кишечника, СКВ, болезнь Шегрена и др. Установлено, что ИЛ17А синтезируется широким спектром иммунокомпетентных клеток, включая тучные клетки, нейтрофилы, дендритные клетки, $\gamma\delta$ -Т-клетки, макрофаги, естественные киллерные клетки. В коже пациентов с псориазом и синовиальной ткани пациентов с РА и СпА выявлено избыточное количество тучных клеток, нейтрофилов и $\gamma\delta$ -Т-клеток, синтезирующих ИЛ17А. Мишенями для

Таблица 1 мАТ, ингибирующие ИЛ6 и ИЛ17

Название	Компания	Характеристика	Клинические испытания
ТЦ3	Hoffman-La Roch	Гуманизированные мАТ	Регистрация
CNTO-136 (Sirukumab)	Centocor	Гуманизированные мАТ к ИЛ6	РА Кожная волчанка СКВ
REGN-88 (Sarilumab)	Sanofi-Aventis	Человеческие мАТ к ИЛ6Р	РА Спондилит
ALD518/BMS-945429 (Clazakizumab)	BMS	Человеческие мАТ к ИЛ6	РА Спондилит Кахексия
CD6038 (Olokizumab)	USB/R-Pharm	Гуманизированные мАТ к ИЛ6	РА
Secukinumab (AIN457)	Novartis	Полностью человеческие IgG1 мАТ к ИЛ17А	Фаза III при псориазе, ПсА, РА, АС Фаза II при хроническом неинфекционном увеите
Ixekizumab (LY2439821)	Eli Lilly	Гуманизированные, модифицированные IgG4 мАТ к ИЛ17А	Фаза II при псориазе Фаза II при РА Фаза I при ПсА
Brodalumumab (AMG 827)	Amgen/AstraZeneca	Полностью человеческие IgG2 мАТ к ИЛ17Р	Фаза II при псориазе, РА, ПсА, астме
Ustekinumab (Stelara)	Centocor	Полностью человеческие IgG1 мАТ к р40-субъединице ИЛ12/23	Зарегистрирован для лечения псориаза Фаза III при болезни Крона, ПсА Фаза II при АС, саркоидозе, циррозе печени
CNTO 1959	Johnson&Johnson	Полностью человеческие мАТ против р19-субъединицы ИЛ23	Фаза II при псориазе
MK-3222 (SCH 900222)	Merck	Гуманизированные мАТ против р19 субъединицы ИЛ23	То же
AMG 139	Amgen/AstraZeneca	Полностью человеческие мАТ против ИЛ23	Фаза II при болезни Крона, псориазе
RG4943	Roche	Гуманизированные мАТ против ИЛ17А	Фаза I
NI-1401 (RG7624)	Genentech.Roche	Полностью человеческие мАТ против ИЛ17F и ИЛ17А	» »
SCH 900117	Merck	Гуманизированные мАТ против ИЛ17А	» »

Примечание. АС – анкилозирующий спондилит.

ИЛ17А, а также других цитокинов этого семейства (ИЛ17F, ИЛ21, ИЛ22, ССL20) являются клетки, экспрессирующие ИЛ17Р, включая кератиноциты, синовиоциты, фибробласты, эпителиальные клетки. В образовании и активации Th17-клеток особую роль играют члены семейства ИЛ12-цитокинов – ИЛ12 и ИЛ23. Эти цитокины представляют собой гетеродимеры, имеющие общую субъединицу: β-цепь р40. ИЛ12 и ИЛ23 регулируют поляризацию иммунного ответа по Th1- и Th17-клеткам соответственно. При этом ИЛ23 «стабилизирует» фенотип Th17-клеток и индуцирует синтез ИЛ17. Примечательно, что полиморфизм генов, кодирующих ИЛ12р40 и ИЛ23Р, ассоциируется с развитием псориаза, воспалительных заболеваний кишечника и СпА. Наряду с этими цитокинами в формировании Th17 важную роль играют ТФР, ИЛ1 и ИЛ6. В настоящее время проведено большое число исследований, убедительно свидетельствующих о важной роли ИЛ17А в иммунопатогенезе РА, СпА и других воспалительных заболеваний суставов. Наряду с усилением экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов ИЛ17А стимулирует синтез ММП1, 2, 9, 13, а также дифференцировку остеокластов за счет активации синтеза RANKL или экспрессии RANKL на предшественниках остеокластов. Другой механизм может быть связан с регуляцией TWEAK (TNF-like weal inducer of apoptosis – представитель суперсемейства ФНОα, участвующих в развитии воспаления и деструкции суставов при РА). Установлено, что TWEAK действует синергично с ИЛ23 и ИЛ21

в индукции дифференцировки Th17-клеток и синтеза ИЛ17А. Впервые терапевтическая эффективность ингибиции Th17 клеток и синтеза ИЛ17А при аутоиммунных заболеваниях человека была косвенно продемонстрирована у пациентов с псориазом, получавших лечение препаратом устекинумаб, который представляют собой мАТ к ИЛ12/ИЛ23 [9]. Однако, поскольку эти антитела ингибируют не только Th17-, но и Th1-тип иммунного ответа, клиническое значение подавления активации именно Th17 оставалось не доказанным. Это послужило основанием для разработки терапевтических подходов, связанных с прямой ингибицией эффектов ИЛ17 с использованием мАТ при иммуновоспалительных заболеваниях человека (см. табл. 1).

Наряду с РА и другими воспалительными заболеваниями суставов существенный прогресс достигнут в лечении одного из наиболее тяжелых аутоиммунных заболеваний человека – СКВ. Для лечения СКВ используется весь арсенал применяемых в ревматологии лекарственных средств, в первую очередь глюкокортикоиды (ГК) и цитотоксические препараты (циклофосфамид). Однако большинство из них не получили официального одобрения регулирующих органов и используются при СКВ по незарегистрированным (off-label) показаниям. Понимание необходимости совершенствования фармакотерапии СКВ и расшифровка фундаментальных механизмов иммунопатогенеза этого заболевания стимулировали проведение широкомасштабных клинических ис-

следований различных лекарственных средств, в первую очередь ГИБП, некоторые из которых широко используются в ревматологии в течение последних 10 лет. Наиболее практически значимый положительный клинический опыт (в том числе в России) накоплен в отношении анти-В-клеточного препарата ритуксимаб (РТМ) [10]. Однако результаты двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) этого препарата II/III фазы – EXPLORER и LUNAR – дали отрицательные результаты, что, по мнению большинства ревматологов, связано в первую очередь с несовершенством протоколов этих РПКИ. Не удивительно, что успешные результаты РПКИ нового ГИБП – белимумаба – была с энтузиазмом встречена медицинской общественностью. Белимумаб – первый ГИБП, который специально создан для лечения СКВ, что по праву рассматривается как одно из наиболее крупных достижений ревматологии за последние 50 лет [12]. Разработка белимумаба неразрывно связана с прогрессом фундаментальных исследований в области иммунопатологии заболеваний человека и является ярким примером практической реализации концепции трансляционной медицины. Открытие ключевого значения В-клеток в иммунопатогенезе СКВ привлекло внимание к изучению не только самих В-клеток, но и В-клеточных цитокиновых лигандов в качестве возможных «мишеней» для терапевтических воздействий. Особый интерес привлек В-лимфоцитарный стимулятор (В lymphocyte stimulator – BlyS), известный также как В-клеточный активирующий фактор (В cell-activating factor – BAFF) и лиганд суперсемейства ФНО α , который является важнейшим компонентом цитокиновой регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток. Белимумаб (Belimumab, BENLISTA, Human Genome Sciences Inc. и GlaxoSmithKline) – полностью человеческие рекомбинантные мАТ (IgG1 λ) – предотвращает взаимодействие рBlyS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что, в свою очередь, приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител. Кроме того, блокада BlyS может приводить к снижению выживаемости В-клеток в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировки В-клеток памяти в аутоантителопродуцирующие клетки и синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ21, ИЛ17 и др.), которые играют важную роль в иммунопатогенезе СКВ. Программа клинических исследований белимумаба при СКВ продолжается более 10 лет и включает несколько РПКИ. В основные РПКИ (BLISS-52 и BLISS-76) вошли более 1500 пациентов, открытая фаза этих исследований продолжается в настоящее время (>8 лет). Следует особо подчеркнуть, что в исследовании BLISS-52 принимали

участие российские ревматологические центры (Москва, Санкт-Петербург, Ярославль) [15]. В то же время место белимумаба в реальной клинической практике требует дальнейшего изучения. Учитывая данные клинических исследований и механизм действия (подавления накопления патологических аутореактивных В-клеток и синтеза аутоантител), создается впечатление, что белимумаб – перспективный препарат для замедления прогрессирования и поддержания ремиссии СКВ, индуцированной высокими дозами ГК, циклофосфамидом или РТМ, оптимизации поддерживающей терапии ГК, снижения риска необратимого повреждения внутренних органов. Четкая связь между эффективностью белимумаба и иммунными биомаркерами активности СКВ, а также этническими характеристиками пациентов (белимумаб менее эффективен у представителей негроидной расы) открывает новые перспективы в персонализации терапии этого заболевания, повышает значимость стандартизованного иммунологического обследования больных, должно стимулировать поиск новых биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность терапии. Создание белимумаба ознаменовало новую эру в лечении СКВ, связанную с началом широкого применения ГИБП и созданием нового класса лекарственных препаратов – ингибиторов BlyS (табл. 2), которые могут иметь важный терапевтический потенциал не только при СКВ, но и при широком круге аутоиммунных заболеваний человека.

К крупным достижениям фармакологии XXI в. относится разработка нового класса лекарственных средств, представляющих собой низкомолекулярные (<1 кДа) химически синтезированные вещества (small molecules – малые молекулы), предназначенные для перорального приема. Их точка приложения – тирозинкиназы, ферменты, участвующие в регуляции внутриклеточной сигнализации, определяющей биологическую активность цитокинов [16]. Особенно важную роль в регуляции активности цитокинов играют тирозинкиназы, в первую очередь Janus-ассоциированные киназы (JAK), функционально тесно связанные цитоплазматическими белками, получившими название STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). JAK-STAT путь передает сигналы от цитокинов через соответствующие трансмембранные рецепторы к ядерным генам-мишеням. В настоящее время разработано несколько препаратов, ингибирующих JAK. Они объединены в класс лекарственных препаратов, получивших наименование Jakinibs, и находятся на разных стадиях клинических испытаний при РА. Среди них особый интерес представляет Тофациитиниб (Tofacitinib; CP-690,550, Яквинус, Пфайзер), первый пероральный обратимый ингибитор JAK, разрешенный к применению для лечения РА. Механизм действия то-

Таблица 2 Анти-BlyS-терапия при СКВ

Антагонисты BlyS (фирма-производитель)	Препарат (способ введения)	Специфичность	Начало исследований при СКВ	Статус
Belimumab (HGS/GlaxoSmithKline)	Человеческое мАТ (в/в)	Растворимый BlyS	2001	Одобен FDA и EMA
Atacicept (Merck KGaA/Bristol-Myers Squibb)	Рекомбинантный белок, Fc (п/к)	BlyS + APRIL	Ок. 2005	Фаза II/III
Bliisbimod (AMG 623; A-623) (Anthera Pharm/ Amgen)	Рекомбинантный белковый антагонист, Peptibody	Растворимый и мембранный BlyS	2004	Фаза II
Tabalumab (LY2127399) (Eli Lilly)	Человеческое мАТ (п/к)	То же	2011	Фаза III

фацитиниба (ТОФА) заключается в обратимой конкурентной ингибиции аденозинтрифосфат- (АТФ-) связывающих участков JAK1, JAK2 и JAK3 и в минимальной степени TYK2. Программа РПКИ ТОФА включает несколько РПКИ, объединенных акронимом ORAL. Полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности ТОФА как в виде монотерапии, так и в комбинированной терапии с метотрексатом у пациентов с активным РА, резистентным к базисным противовоспалительным препаратам (БПВП) и ингибиторам ФНО α . Во всех исследованиях отмечено быстрое развитие эффекта, который наблюдался уже через неделю от начала терапии. Однако для окончательного вывода о месте ТОФА в лечении РА необходимы дальнейшие исследования. Они в первую очередь должны быть направлены на оценку эффективности и безопасности в процессе длительного применения ТОФА в реальной клинической практике (в том числе в рамках национальных регистров), у пациентов с различными формами РА и коморбидными заболеваниями.

Прогноз при аутоиммунных ревматических заболеваниях во многом зависит от возможности ранней диагностики, которая позволяет проводить активную противовоспалительную терапию в дебюте болезней. Однако ранняя диагностика и прогнозирование эффективности терапии затруднены из-за отсутствия чувствительных и специфичных иммунологических и молекулярно-биологических маркеров на ранней стадии болезней. Для решения этой проблемы в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН проводятся фундаментальные и клинические исследования, направленные на разработку инновационных технологий ранней диагностики и прогнозирование исходов патологического процесса при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях в рамках проблемы персонализированной терапии этого заболевания [17, 18]. В результате проведенных исследований созданы предпосылки для разработки комплекса иммунологических и молекулярно-биологических методов ранней диагностики РА: определении аутоантител (АЦБ, антитела к цитруллинированному виментину – АЦВ, IgM и IgA РФ) иммуноферментным методом (ИФМ); определение белков острой фазы воспаления (СРБ и др.) высокочувствительным иммунонефелометрическим методом; олиготипирование генов (HLA-DRB1 и его аллелей, так называемый shared эпитоп – SE) с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР); оценка экспрессии информационной РНК (иРНК) цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови и синовиальной жидкости человека методом ПЦР в режиме реального времени; определение концентрации этих и некоторых других цитокинов в биологических жидкостях с использованием ИФМ и мультиплексного анализа (xMAP) [19]. В результате проведенных исследований, включавших определение 36 биомаркеров, выделены наиболее «сильные» предикторы диагноза раннего РА, а именно: увеличение концентрации ИЛ6, СРБ, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, интерферона γ (ИФН γ), ИФН γ -индуцибельного белка, АЦБ. Полученные данные позволили разработать многопараметрический (мультибиомаркерный) диагностический индекс (МИРРА) для ранней диагностики РА. Эти данные соответствуют основным направлениям научных исследований, касающихся совершенствования

лабораторной диагностики аутоиммунных ревматических заболеваний. Недавно появились данные о разработке и успешной апробации мультибиомаркерного индекса активности (multi-biomarker disease activity score – MBDA) РА (Vectra DA, Crescendo Bioscience) [20]. На основании клинико-лабораторного изучения более 400 различных биомаркеров были выделены 12, которые в наибольшей степени отражают разнообразие патогенетических механизмов РА. К ним относятся провоспалительные цитокины/рецепторы (ИЛ6, ФНО α рецептор типа I), факторы роста (эпидермальный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста A), ММП1, ММП3, цитоскелетный белок (YKL1), сосудистая молекула адгезии 1, острофазовые белки (СРБ и SAA), гормоны (лептин и резистин). Валидация MBDA проведена в процессе изучения различных когорт пациентов, включая InFoRM (Index For Rheumatoid Arthritis Measurement), BRASS (Bringham and Women's Rheumatoid Arthritis Sequential Study), исследования Лейденской клиники раннего артрита (BeSt), исследования CAMERA и др. Установлена достоверная корреляция между значениями MBDA и традиционными индексами активности РА у пациентов как с РФ/АЦЦП-позитивным, так и с РФ/АЦЦП-негативным РА, а также прогрессированием деструкции суставов. Разработана другая мультиплексная платформа, включающая 10 биомаркеров (ИМПАСТ), позволяющая проводить раннюю диагностику РА. Однако данные, касающиеся возможности использования этих методов для прогнозирования эффективности терапии ГИБП, пока отсутствуют. Можно полагать, что более широкое внедрение биомаркеров в программу как РПКИ, так и наблюдательных исследований создаст реальные предпосылки для персонализации терапии пациентов с РА [17, 21]. В перспективе это позволит существенно улучшить прогноз, снизить стоимость лечения и затраты на разработку новых лекарственных препаратов.

Учитывая неблагоприятный прогноз у пациентов, которым показано лечение ГИБП, и высокую стоимость этих препаратов, для реального снижения инвалидности и смертности, с одной стороны, и достижения максимальной эффективности распределения материальных ресурсов – с другой, крайне актуальна разработка стратегии применения этих препаратов на основе анализа социальных, клинических и экономических факторов. Для оптимизации применения ГИБП в большинстве регионов России эффективно функционируют «Центры терапии генноинженерными биологическими препаратами», которые участвуют в Регистре АРБИТР (Регистр Биологической Терапии) пациентов, получающих лечение этими препаратами. Для стандартизации подходов к оценке эффективности и безопасности терапии ГИБП (РТМ) на международном уровне проводится активное сотрудничество с регистрами ряда стран Европы в рамках глобального международного проекта под эгидой Европейской антиревматической лиги (EULAR) Collaborating European REgistries for Rituximab in RA – CERERRA [22, 23]. Представляют несомненный интерес данные российских исследований, свидетельствующих о высокой эффективности МАТ к рецепторам ИЛ6 – тоцилизумаба (актема); исследование ЛОРНЕТ – Локальное Открытое многоцентровое исследование оценки качества жизни пациентов с умеренной и высокой активностью Ревматоидного артрита и Неадекватным ответом на базисные противовоспалительные пре-

параты при добавлении к терапии Тоцилизумаба) [24], ингибитора ФНО α этанерцепта (энбрел; исследование ЭТАЛОН – Локальное открытое многоцентровое наблюдательное исследование качества жизни на фоне лечения ЭТАнерцептом боЛьных с активным ревматоидным артритом с Неэффективностью БПВП) [25, 26], компонент международного исследования PRESERVE [27], а также пегилированных мАТ (цертолизумаб – цимзия) [28] и адалимумаба (хумира) [29] при РА. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что ГИБП являются эффективными препаратами для лечения РА, резистентного к терапии «стандартными» противовоспалительными препаратами, а при раннем назначении способны индуцировать развитие ремиссии более чем у половины пациентов с РА [30].

Современная концепция ведения пациентов с РА представлена в международной программе Treat to target (T2T) – «Лечение до достижения цели», согласно которой стратегической целью лечения РА является достижение ремиссии [31–33]. Следует напомнить, что согласно рекомендациям EULAR именно метотрексат (MT) следует рассматривать как основной препарат «первой линии» лечения активного РА [34]. В рамках реализации программы в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН было инициировано исследование «РЕМАРКА» (Российское Исследование МетотрексАта и биологических препаратов при Раннем аКтивном Артрите), предварительные результаты которого свидетельствуют о том, что раннее, контролируемое лечение подкожной формой метотрексата (Методжект) позволяет добиться ремиссии более чем у половины пациентов и снизить потребность в назначении дорогостоящих ГИБП [35].

Наши результаты и анализ основных направлений развития ревматологии в мире свидетельствуют об огромной актуальности исследований по следующим основным направлениям:

- Расширение фундаментальных (геномика, протеомика, биоинформатика и др.) и клинических исследований по поиску и последующей валидации биомаркеров предрасположенности (предболезнь) и ранней диагностики аутоиммунных ревматических заболеваний.
- Совершенствование подходов к фармакотерапии аутоиммунных ревматических заболеваний ГИБП и другими препаратами «таргетной» терапии; на основе современных молекулярно-биологических и иммуногенетических методов, развитие концепции персонализированной медицины ГИБП на модели РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека. Терапевтический архив. 2001;73(8):43–6. [Nasonov EL. The modern directions of immunological researches at chronic inflammatory and autoimmune diseases of the person. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2001;73(8):43–6. (In Russ.)]
2. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):70–9. [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice = Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(6):70–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1297>.
3. Логвиненко ОА, Васильев ВИ, Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит и злокачественные новообразования. Научно-практическая ревматология 2012;50(2):94–9. [Logvinenko OA, Vasilyev VI, Nasonov EL. Rheumatoid arthritis and malignancies. *Rheumatology Science and Practice = Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(2):94–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1280>.
4. Бестаев ЛВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Интерстициальное поражение легких при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология 2012;50(6):63–9. [Bestaev LV, Karateyev DE, Nasonov EL. Interstitial lung involvement in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):63–9. (In Russ.)].
- Развитие международного сотрудничества в рамках многоцентровых клинических испытаний (фазы I–III) новых инновационных противовоспалительных препаратов и биоэквивалентных форм (biosimilars) ГИБП; создание биобанка биологических жидкостей и тканей для последующего углубленного генетического и молекулярно-биологического анализа.
- Расширение Российского (on-line) регистра пациентов, страдающих аутоиммунными ревматическими заболеваниями, получающих лечение генно-инженерными биологическими (и другими «таргетными») препаратами по зарегистрированным и незарегистрированным (off-label) показаниям, как основы для анализа течения и исходов болезней и фармакоэкономических исследований в реальной клинической практике.

Основными результатами этих исследований в последующие годы будут разработка стратегии профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний; внедрение инновационных методов ранней диагностики, лечения (ГИБП, ингибиторы JAK и других сигнальных молекул) и прогнозирования исходов наиболее тяжелых форм аутоиммунных ревматических болезней; реализация концепции персонализированной медицины, а именно – определение прогностических биомаркеров эффективности и безопасности «таргетной» терапии аутоиммунных ревматических заболеваний; повышение эффективности планирования потребности в назначении ГИБП с целью снижения материальных затрат, связанных с применением данных дорогостоящих методов лечения; создание научно обоснованных Российских национальных рекомендаций по ведению пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями, в том числе снижению риска инфекционных осложнений, кардиоваскулярной, онкологической патологии, остеопоретических переломов и других коморбидных заболеваний у пациентов с аутоиммунными ревматическими болезнями.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

- DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1296>.
5. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
 6. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология 2013;51(4):416–27. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EY. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):416–27. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1254>.
 7. Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1β) – прорыв в возможностях противовоспалительной терапии подагры. Научно-практическая ревматология 2013;51(4):428–32. [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL. Canakinumab (an interleukin 1β inhibitor) is a breakthrough in the possibilities of anti-inflammatory therapy for gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):428–32. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1255>.
 8. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология 2013;51(5):545–52. [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):545–52. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1547>.
 9. Корсакова ЮЛ, Станислав МЛ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Устекинумаб – новый препарат для лечения псориаза и псориазического артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):170–80. [Korsakova YL, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Ustekinumab is a new drug to treat psoriasis and psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):170–80. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-646>.
 10. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 119–52. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletchnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 119–52.]
 11. Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Алексанкин АП, Насонов ЕЛ. Гомеостаз В-лимфоцитов и направления анти-В-клеточной терапии при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):432–8. [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Aleksankin AP, Nasonov EL. B-lymphocyte hemostasis and anti-B-cell therapy areas for rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):432–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1256>.
 12. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белimumаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):13–9. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, et al. Belimumab: advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):13–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1174>.
 13. Галушко ЕА, Беленький ДА. Современные аспекты диагностики и лечения анемии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):98–105. [Galushko EA, Belenkiy DA. Modern aspects of diagnosis and treatment of anemia in rheumatoid arthritis patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):98–105. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1189>.
 14. Авдеева АС, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):79–84. [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Nasonov EL. The clinical significance of matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis patients (review of the literature and our own data). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):79–84. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-79-84>.
 15. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2. Epub 2011 Feb 4.
 16. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофациитиб. Научно-практическая ревматология 2014;52(2):209–21. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209–21. (In Russ.)]
 17. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. Терапевтический архив 2012;84(5):5–9. [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: problems and significance of personalized medicine. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(5):5–9.]
 18. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний. Терапевтический архив. 2010;82(5):5–9. [Nasonov EL, Aleksandrova EN. Rheumatic diseases: Current technologies and perspectives of laboratory diagnosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;82(5):5–9. (In Russ.)]
 19. Новиков АА, Александрова ЕН, Герасимов АН и др. Многопараметрический анализ биомаркеров в лабораторной диагностике раннего ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология 2013;51(2):111–6. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, et al. Multiparameter analysis of biomarkers in the laboratory diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):111–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-636>.
 20. Новиков АА, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Создание и применение диагностического индекса, основанного на многопараметрическом анализе биомаркеров, для определения активности ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология 2014;52(1):72–8. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Elaboration and application of the diagnostic index based on multivariate analysis of biomarkers to determine the activity of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):72–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-72-78>.
 21. O'Dell JR, Mikuls TR, Volbert RA, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis consensus conference; July 22–23, 2010: Clinical trial priorities and trial design issues. *Arthritis Rheum*. 2011; Apr 07 [Epub ahead of print].
 22. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Highest clinical effectiveness of Rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1575–80. DOI: 10.1136/ard.2010.148759. Epub 2011 May 12.

23. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in Rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):374–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200003. Epub 2011 Oct 4.
24. Панасюк ЕЮ, Амирджанова ВН, Авдеева АС и др. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):104–10. [Panasyuk EY, Amirdzhanova VN, Avdeyeva AS, et al. Experience with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (according to the data of the LORNET multicenter trial). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):104–10. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-635>.
25. Пчелинцева АО, Панасюк ЕЮ, Ябищева ОФ и др. Применение этанерцепта у больных ревматоидным артритом (результаты российского многоцентрового исследования ЭТАЛОН). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):639–45. [Pchelintseva AO, Panasyuk EY, Ryabitseva OF, et al. Efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis (results of the russian multicenter etalon study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):639–45. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-639-45>.
26. Pavelka K, Szekanecz Z, Damjanov N, et al. Induction of response with etanercept-methotrexate therapy in patients with moderate active rheumatoid arthritis in Central and Eastern Europe in the PRESERVE study. *Clinical Rheumatology*. 2013;32(9):1275–81. DOI: 10.1007/s10067-013-2240-4. Epub 2013 May 11.
27. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction or withdrawal of Etanercept: a randomized controlled trial in moderate rheumatoid arthritis patients achieving low disease activity with etanercept-methotrexate therapy. *Lancet*. 2013;381(9870):918–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X. Epub 2013 Jan 17.
28. Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Денисов ЛН и др. Новые возможности терапии ревматоидного артрита: российский опыт применения цертолизумаба пэгол. Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):104–10. [Karateev DE, Nasonov EL, Denisov LN, et al. New treatment possibilities for rheumatoid arthritis: the Russian experience in using certolizumab pegol. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):104–10. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1267>.
29. Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Лучихина ЕЛ и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования. Терапевтический архив. 2012;84(8):22–8. [Karateev DE, Nasonov EL, Luchikhina EL, et al. The efficiency and safety of adalimumab treatment in patients with active rheumatoid arthritis unresponsive to standard therapy: Russian national study results. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(8):22–8. (In Russ.)]
30. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Лукина ГВ. Фармакотерапия ревматоидного артрита в начале XXI века: российский и международный опыт. Терапевтический архив. 2013;85(8):20–8. [Nasonov EL, Karateev DE, Lukina GV. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis in the early 21st century: Russian and international experience. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;85(8):20–8. (In Russ.)]
31. Smolen JS, Aletaha D, Bijlma J, et al. for the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
32. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492–509. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
33. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–22. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609–22. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
34. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8–26. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>.
35. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>.

Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры

М.С. Елисеев

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia Kashirskoe Shosse, 34A, Moscow, 115522 Russia

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев
elicmax@ramber.ru

Contacts:
Maksim Eliseev
elicmax@ramber.ru

Поступила 07.02.14

Статья посвящена обсуждению новых рекомендаций по диагностике и лечению подагры, созданных в рамках международной программы «3е инициатива».

Ключевые слова: подагра; рекомендации; гиперурикемия.

Для ссылки: Елисеев МС. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры: простые ответы на простые вопросы. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):141–146.

NEW INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GOUT M.S. Eliseev

The article is devoted to the discussion of the new recommendations for the diagnosis and treatment of gout, which were developed within the international program «3e Initiative».

Keywords: gout; recommendations; hyperuricemia.

Reference: Eliseev MS. New international recommendations for the diagnosis and treatment of gout: simple answers to simple questions. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):141–146.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-141-146>

Всего несколько месяцев назад были опубликованы международные рекомендации по лечению и диагностике подагры [1]. Цель данной статьи — ознакомить читателей с основными положениями рекомендаций и коротко обсудить их.

Основной задачей при создании рекомендаций была попытка максимально адаптировать их для применения в клинической практике, дав простые ответы на наиболее актуальные и часто встречающиеся вопросы, возникающие при диагностике и лечении больных подагрой. Данная задача решалась в рамках так называемой 3е инициативы (Evidence, Expertise, Exchange), планируемой как многонациональное сотрудничество, направленное на разработку практических рекомендаций по ревматологии, касающихся исключительно клинических проблем [2–4].

В создании рекомендаций приняли участие ревматологи 14 стран Европы, Южной Америки и Океании. В первом этапе участвовали 474 практикующих ревматолога, 78 из них сформировали 12 научных комитетов, представляющих все страны-участницы, и были делегированы для голосования, в результате которого были сформированы путем Дельфийского метода 10 ключевых клинических вопросов, относящихся к диагностике и лечению подагры (см. ниже). Затем по каждому вопросу была изучена литература из основных медицинских баз: Medline, Embase, Cochrane CENTRAL, публикаций Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) за 2010–2011 гг. Соответствующие исследования были рассмотрены и обобщены, и затем, после обсуждения и голосования, подготовлен оконча-

тельный вариант рекомендаций. Каждый пункт оценивался по уровню доказательности, по каждому пункту рассчитывался средний уровень согласия по 10-балльной шкале, где 10 баллов соответствовали полному согласию с окончательной формулировкой.

Десять клинических вопросов в рамках 3е инициативы

1. В каких случаях диагноз подагры может быть выставлен на основании клинической картины с применением или без применения лабораторных тестов или методов визуализации и когда необходима идентификация кристаллов?

2. Должны ли мы проводить обязательный скрининг больных с гиперурикемией и/или диагнозом подагры на наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний?

3. Какова роль глюкокортикоидов (ГК), колхицина и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ингибиторов интерлейкина 1 (ИЛ1) и парацетамола в лечении острой подагры?

4. Какие изменения образа жизни (например, диета, ограничение потребления алкоголя, уменьшение массы тела, отказ от курения и/или занятия лечебной физкультурой) являются эффективными для лечения и профилактики подагры?

5. Каковы эффективность, соотношение стоимость/эффективность и безопасность уратснижающих препаратов (аллопуринола, фебуксостата, пегуриказы, бензбромарона и пробенецида) в лечении подагры? Какую последовательность или комбинацию уратснижающих препаратов рекомендовать?

6. Какое лечение является наилучшим для предотвращения острого приступа при проведении уратснижающей терапии и как оно должно проводиться? Каково оптимальное время начала уратснижающей терапии после острого приступа подагры?

7. Как сопутствующие заболевания (например, метаболический синдром, кардиоваскулярные желудочно-кишечные болезни, гастроинтестинальные заболевания и почечная недостаточность) влияют на выбор при подагре конкретных препаратов (например, колхицина, аллопуринола и других уратснижающих средств) при остром приступе артрита, хронической подагре и для профилактики острого приступа артрита?

8. Какой должна быть цель лечения и как должны пациенты с подагрой наблюдаться в динамике [например, сообщенный пациентом результат (исход), клинические, биохимические данные и/или методы визуализации]?

9. Как следует справляться с тофусами?

10. Можем ли мы предотвратить подагрический артрит, поражение почек и сердечно-сосудистые события, снижая сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) у пациентов с бессимптомной гиперурикемией? Если да, то какими должны быть целевые уровни?

Сразу бросается в глаза, что рекомендации отличаются максимальной лаконичностью: они изложены всего в 10 пунктах, из которых один посвящен диагностике заболевания, два – сопутствующим заболеваниям, шесть – лечению подагры и последний пункт – коррекции бессимптомной гиперурикемии. Для сравнения, наиболее широко используемые в мире рекомендации по диагностике подагры EULAR, опубликованные в 2006 г., включали 10 пунктов, аналогичные рекомендации по лечению – 13 пунктов [5, 6]. В других рекомендациях, опубликованных под эгидой ACR, состоящих из двух частей, суммарно приводится 13 ключевых позиций [7, 8], в модифицированных рекомендациях EULAR – 26 позиций (10 посвящены диагностике и 16 – лечению подагры) [9]. Еще одно существенное отличие от других существующих рекомендаций – попытка дать ответ на принципиальные вопросы, которые считают самыми важными именно практикующие врачи, а не универсальные указания, основанные исключительно на мнении экспертов.

Коротко обсудим каждый пункт рекомендаций.

1. Идентификация кристаллов должна быть выполнена для установления определенного диагноза подагры; если это невозможно, диагноз подагры может быть подтвержден наличием классических клинических признаков [таких как острый артрит I плюснефалангового сустава (ПлФС), тофусы, быстрый ответ на колхицин] и/или выявлением характерных признаков при томографии. Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 8,8 (SD 1,6).

Первая часть этого пункта не вызывает каких-либо сомнений, учитывая, что идентификация кристаллов моноурата натрия – общепризнанный «золотой стандарт» диагностики подагры и быть безапелляционно уверенным в диагнозе подагры можно только в случае их выявления [10]. По сути, и утверждение, что диагноз подагры может быть выставлен на основании классических признаков, можно считать в какой-то степени заимствованным из других рекомендаций. Так, два пункта рекомендаций

EULAR по диагностике подагры посвящены возможности установления диагноза подагры на основании характерных клинических изменений, хотя в них делается акцент на неспецифичность таких признаков (интермиттирующее воспаление I ПлФС и гиперурикемия; острая атака артрита с быстрым развитием выраженной боли и воспаления, достигающая максимума в течение 6–12 ч, особенно при эритеме) [5]. Не является откровением и возможность использовать в качестве диагностического теста быстрый ответ на колхицин: этот пункт в числе одного из четырех был включен еще в Нью-Йоркские классификационные критерии подагры 1967 г. [11]. Однако подобный эффект может наблюдаться и при назначении колхицина больным с пирофосфатной артропатией, что также предполагает необходимость идентификации кристаллов у каждого больного.

Требует пояснения и возможность применения у больных подагрой магнитно-резонансной томографии (МРТ). Действительно, давно известно, что формирование тофусов может происходить уже в самом дебюте подагры и даже до появления типичных признаков артрита [12], однако изображение тофусов, обнаруженных при МРТ, по своей характеристике вариабельно, что осложняет трактовку результатов. Кроме того, наряду с МРТ рассматривается возможность включения в новые классификационные критерии подагры ультразвукового исследования (УЗИ). И хотя чувствительность УЗИ уступает МРТ, простота, дешевизна и доступность метода делают его весьма перспективным для ранней диагностики подагры [13].

2. У пациентов с подагрой и/или гиперурикемией должна быть определена почечная функция и рекомендуется оценка факторов кардиоваскулярного риска. Уровень доказательности – 2c, уровень согласия – 8,4 (SD 2,1).

Ценность этой рекомендации подтверждают данные множества крупных исследований. Так, относительный риск развития подагры у больных с хронической болезнью почек намного выше популяционного [14], при наличии гиперурикемии чаще регистрируются случаи терминальной почечной недостаточности [15], а смертность у больных с хронической болезнью почек при наличии подагры увеличивается четырехкратно [16]. Наконец, необходимость коррекции дозы при приеме больными подагрой аллопуринола, колхицина и НПВП предполагает мониторинг скорости клубочковой фильтрации.

С другой стороны, по данным 25-летнего проспективного исследования подагра, в отличие от гиперурикемии, не являлась предиктором терминальной почечной недостаточности [17].

Не менее важной представляется обязательная оценка факторов кардиоваскулярного риска, частота выявления которых при подагре очень высока [18, 19], что может обуславливать высокий уровень кардиоваскулярной смертности у больных подагрой [20].

3. При остром приступе подагры следует назначать низкие дозы колхицина (до 2 мг в день), НПВП и/или ГК (внутрисуставно, перорально или внутримышечно в зависимости от сопутствующих заболеваний и риска неблагоприятных реакций). Уровень доказательности – 1b, уровень согласия – 8,9 (SD 2,1).

Данная формулировка при всей своей лаконичности представляется оптимальной. Доказано, что все перечисленные группы препаратов могут с успехом применяться для купирования приступа подагрического артрита, при этом низкие дозы колхицина не менее эффективны, чем высокие, при лучшем профиле безопасности [21], эффективность различных НПВП (как селективных, так и неселективных) сопоставима, не различается также и эффективность НПВП и системного применения ГК при схожем профиле безопасности [22, 23]. В рекомендации не сказано о возможности применения для купирования артрита ингибиторов ИЛ1, что может быть особенно актуально при наличии противопоказаний к применению НПВП, ГК и колхицина [24].

4. Пациентам следует рекомендовать здоровый образ жизни, включая снижение избыточной массы тела, регулярное выполнение физических упражнений, отказ от курения, отказ от излишнего приема алкоголя и подслащенных сахаром напитков. Уровень доказательности – 5, уровень согласия – 8,5 (SD 1,7).

Не ставя под сомнение данное утверждение, следует отметить низкий уровень его доказательности. Так, данных объективных исследований, подтверждающих, что вмешательство в образ жизни может благоприятно повлиять на течение заболевания, нет. До сих пор есть только одно небольшое исследование, показавшее, что низкокалорийная диета с обычным количеством белка у больных подагрой помимо уменьшения массы тела может приводить к снижению сывороточного уровня МК и частоты приступов артрита [25]. В другой недавней работе было показано, что прием сухого обезжиренного молока может снижать частоту приступов артрита в той же степени, что и две молочные фракции (гликомакропептид и экстракт молочного жира G600) [26]. В целом же можно говорить о том, что в этот пункт рекомендаций были экстраполированы некоторые постулаты современного отношения к отдельным компонентам образа жизни, сформированные на основании крупных эпидемиологических исследований.

5. Аллопуринол должен быть препаратом первой линии уратснижающей терапии; в качестве альтернативы могут использоваться урикозурики (например, бензбромарон, пробенецид) или фебуксостат; уриказ в качестве монотерапии должна рассматриваться только у больных с тяжелой подагрой, у которых все другие формы терапии не эффективны или противопоказаны. Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 9,1 (SD 1,3).

Казалось бы, ничто не мешает рассматривать урикозурики и фебуксостат как препараты первой линии терапии. Так, бензбромарон был эффективен у пациентов, которые не могли достичь целевого уровня МК при терапии аллопуринолом [27], а при назначении средних доз препаратов (100 мг бензбромарона и 300 мг аллопуринола) целевой уровень МК достигался при приеме бензбромарона в два раза чаще [28]. Точно так же фебуксостат в дозах от 80 до 240 мг/сут был более эффективен, чем аллопуринол по 300 мг/сут при нормальной почечной функции и 100–200 мг/сут при ее снижении при схожем профиле безопасности [29–31]. Более того, в от-

личие от аллопуринола, титровать дозу бензбромарона и фебуксостата не требуется. Тем не менее высокая стоимость этих препаратов в сравнении с аллопуринолом, относительно высокая частота поражения печени при назначении бензбромарона позволяют рассматривать именно аллопуринол в качестве препарата первой линии терапии.

Высокая эффективность пеглотиказы отчасти нивелируется плохой переносимостью и частыми обострениями артрита [32]. Препараты уриказы следует применять только у отдельных пациентов с подагрой в случае отсутствия других терапевтических возможностей; они могут быть показаны больным с лейкемией, лимфомой, солидными злокачественными образованиями, которые получают противоопухолевую терапию, приводящую к гиперурикемии.

6. Когда назначается уратснижающая терапия, пациент должен быть проинструктирован о возможном риске обострений артрита и их терапии. Профилактика должна проводиться при помощи колхицина (до 1,2 мг/сут), а при наличии противопоказаний для его назначения или плохой переносимости могут быть использованы НПВП или низкие дозы ГК. Продолжительность профилактики зависит от индивидуальных особенностей пациента. Уровень доказательности – 5, уровень согласия – 8,1 (SD 2,1).

Увеличение частоты приступов артрита после начала уратснижающей терапии в течение первых недель, иногда месяцев, остается одной из основных проблем терапии подагры. Увеличение частоты приступов не зависит от выбора конкретного препарата, может наблюдаться при назначении аллопуринола, фебуксостата, пробенецида, пеглотиказы [33–35] и не должно быть для пациента неожиданным.

Данных о возможности предотвращать обострения артрита при назначении антигиперурикемической терапии очень мало. Как препарат выбора при их профилактике в настоящее время рассматривается колхицин. Всего два рандомизированных контролируемых исследования показали возможность уменьшения частоты приступов артрита при использовании его в низких дозах (0,6–1,5 мг/сут) в течение 3–6 мес после начала антигиперурикемической терапии в сравнении с плацебо [36, 37]. Доказательств, что НПВП и ГК могут быть эффективны для профилактики обострений при инициации антигиперурикемической терапии, пока нет, и при их назначении с этой целью мы можем опираться лишь на собственный опыт.

Длительность терапии должна подбираться индивидуально, может зависеть от скорости достижения нормурикемии, частоты приступов артрита, наличия и размеров тофусов. Нет консенсуса относительно того, когда после приступа артрита следует начинать антигиперурикемическую терапию. Принято инициировать прием антигиперурикемических препаратов не ранее чем через 2–4 нед после полного купирования приступа артрита, начиная с низких доз, постепенно увеличивая дозу до достижения целевого уровня МК в сыворотке, при тщательном мониторинге уровня МК, почечной функции и неблагоприятных реакций [38], но это не подтверждено данными исследований.

7. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью аллопуринол может быть использован при тщательном мониторинге неблагоприятных реакций, с назначения низкой начальной дозы (50–100 мг) и титрованием до достижения целевого сывороточного уровня МК. Фебуксостат и бензбромарон – альтернативные препараты, которые могут быть использованы без регулирования дозы. *Уровень доказательности – 4, уровень согласия – 8,5 (SD 1,7).*

Эта рекомендация поддерживает постепенно укрепляющееся мнение, что дозы аллопуринола у больных подагрой со сниженной почечной функцией могут превышать обычно рекомендуемые. Два небольших исследования показали, что постепенное увеличение дозы аллопуринола у больных со сниженной функцией почек позволяет чаще достигать целевого уровня МК без серьезных неблагоприятных реакций [39, 40] по сравнению со стандартной схемой дозирования [41]. Есть данные, что у больных подагрой со сниженной функцией почек фебуксостат [30, 31] и бензбромарон [42] чаще, чем аллопуринол, позволяют достигать целевого уровня МК. Возможно и сочетанное назначение аллопуринола и бензбромарона, за исключением случаев тяжелой почечной недостаточности [43].

8. Цель лечения – сывороточный уровень МК ниже 0,36 ммоль/л (6 мг/дл) и, в конечном счете, отсутствие атак подагрического артрита и рассасывание тофусов; мониторинг должен включать контроль сывороточного уровня МК, частоты приступов артрита и размеров тофусов. *Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 9,0 (SD 1,8).*

В формулировку включены две цели лечения, дополняющие друг друга. Есть достаточно доказательств, что сывороточный уровень МК коррелирует с частотой приступов артрита, ростом тофусов, а снижение этого показателя приводит к урежению острых приступов артрита и уменьшению тофусов. При этом за точку насыщения принято принимать указанный уровень МК (0,36 ммоль/л), однако нет никаких доказательств, что целью терапии не следует считать более низкие уровни МК и для определения оптимального значения этого показателя данных пока недостаточно [44]. Та же целевая сывороточная концентрация МК указана и в рекомендациях EULAR [6], однако рекомендации по лечению подагры Британского общества ревматологов и Британского общества лиц, оказывающих профессиональную медицинскую помощь в области ревматологии, предлагают считать целью лечения более низкий уровень МК (0,3 ммоль/л) [45].

Рекомендация также не определяет и конкретных инструментов оценки. Так, нет ответа, насколько часто должен проводиться мониторинг, что считать за типичный приступ артрита у больных с хроническим артритом (например, частота приступов может быть невелика, но их продолжительность может быть длительной, часто при слабой или умеренной интенсивности боли), достаточно

ли визуальной оценки наличия подкожных тофусов или для контроля за их уменьшением необходимо проведение инструментальных методов исследования.

9. Для устранения тофусов следует обеспечить устойчивый сывороточный уровень МК, предпочтительно ниже 0,30 ммоль/л (5 мг/дл); оперативное лечение требуется лишь в отдельных случаях (например, при компрессии нервов или других мягких тканей, а также при развитии инфекции). *Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 9,2 (SD 1,4).*

Чем ниже уровень МК, тем выше скорость, с которой тофусы уменьшаются в размерах, что указывает на необходимость более низкого целевого уровня МК при наличии тофусов [46]. Каких-либо серьезных исследований, посвященных хирургическому лечению тофусов, нет, и с мнением экспертов, сформулированном в рекомендации, трудно не согласиться. Кроме того, при хирургическом удалении тофусов часто развиваются осложнения в виде плохо заживающих свищевых ходов, а также некротических изменений в области наложенных швов [47].

10. Фармакологическое лечение бессимптомной гиперурикемии для профилактики подагры, заболеваний почек или сердечнососудистых событий не рекомендуется. *Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 8,6 (SD 2,5).*

Учитывая, что исследования, посвященные профилактике подагры или сердечнососудистых заболеваний путем коррекции гиперурикемии, отсутствуют, а влияния на скорость клубочковой фильтрации прием аллопуринола не оказывал у пациентов ни с исходно нормальной, ни со сниженной функцией почек [48–50], этот пункт рекомендаций на сегодняшний день полностью оправдан.

Нет сомнений, что подагра – болезнь, которая должна быть в подавляющем большинстве случаев излечима или контролируема. Тем не менее качество ведения больных до сих пор по разным причинам оставляет желать лучшего. Безусловно, представленные рекомендации не позволяют ответить на все стоящие перед клиницистом вопросы, и нет уверенности, что они превосходят опубликованные ранее. Но, тем не менее, можно надеяться, что их потенциальная польза будет реализована и позволит улучшить работу практических врачей по диагностике, лечению и профилактике подагры.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Sivera F, Andres M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):328–35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203325.
- Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1086–93. DOI: 10.1136/ard.2008.094474.
- Machado P, Castrejon I, Katchamart W, et al. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):15–24. DOI: 10.1136/ard.2010.130625.
- Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R, et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(8):1416–25. DOI: 10.1093/rheumatology/kes032. Epub 2012 Mar 24.
- Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006 Oct;65(10):1301–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.055251>.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006 Oct;65(10):1312–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.055269>.
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431–46. DOI: 10.1002/acr.21772.
- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1447–61. DOI: 10.1002/acr.21773.
- Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC, et al. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med.* 2011 Nov;123(6 Suppl 1):3–36. DOI: 10.3810/pgm.2011.11.2511.
- Барскова ВГ. Рациональные подходы к диагностике подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги). Современная ревматология. 2007;(1):10–2. [Barskova VG. Rational approaches to diagnosing gout (according to the European League Against Rheumatism Guidelines). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2007;(1):10–2. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2007-432>.
- Decker JL. Report from the subcommittee on diagnostic criteria for gout. In: Bennett PH, Wood PHN, editors. Population studies of the rheumatic diseases – Proceedings of the third International Symposium New York, June 5–10, 1966. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1968. P. 385–7.
- Shmerling RH, Stern SH, Gravalles EM, Kantrowitz FG. Tophaceous deposition in the finger pads without gouty arthritis. *Arch Intern Med.* 1988 Aug;148(8):1830–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1988.00380080102027>.
- Mathieu S, Pereira B, Couderc M, Soubrier M. Usefulness of ultrasonography in the diagnosis of gout: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct;72(10):e23. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204108.
- Krishnan E. Chronic kidney disease and the risk for incident gout among middle aged men: A seven-year prospective observational study. *Arthritis Rheum.* 2013 Dec;65(12):3271–8. DOI: 10.1002/art.38171.
- Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. Significance of hyperuricaemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(4):642–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.06.006>.
- Teng GG, Ang LW, Saag KG, et al. Mortality due to coronary heart disease and kidney disease among middle-aged and elderly men and women with gout in the Singapore Chinese health study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):924–8. DOI: 10.1136/ard.2011.200523.
- Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2009 Feb 23;169(4):342–50. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.605.
- Барскова ВГ, Ильиных ЕВ, Елисеев МС и др. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой. Ожирение и метаболизм. 2006;3:40–4. [Barskova VG, Ilynykh EV, Eliseev MS, et al. Cardiovascular risk at patients with gout. *Ozhirenie i metabolizm*. 2006;3:40–4. (In Russ.)]
- Барскова ВГ, Елисеев МС, Денисов ИС и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):15–8. [Barskova VG, Eliseyev MS, Denisov IS, et al. The rate of metabolic syndrome and comorbidities in patients with gout: data of a multicenter trial. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):15–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1287>.
- Eliseev MS, Denisov IS, Gluhova SI, Barskova VG. Independent risk factors for cardiovascular events in male patients with gout: results of the 7-year prospective follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):95.
- Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):1060–8. DOI: 10.1002/art.27327.
- Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomized equivalence trial. *Lancet.* 2008 May 31;371(9627):1854–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60799-0.
- Man CY, Cheung ITF, Cameron PA, Rainer TH. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2007;49:670–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.11.014>.
- Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1β) – прорыв в возможностях противовоспалительной терапии при подагре. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):428–31. [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL. Canakinumab (an interleukin 1β inhibitor) is a breakthrough in the possibilities of anti-inflammatory therapy for gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):428–31. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1255>.
- Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:539–43. DOI: 10.1136/ard.59.7.539.

26. Dalbeth N, Ames R, Gamble GD, et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):929–34. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200156.
27. Reinders MK, van Roon EN, Jansen TL, et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):51–6. DOI: 10.1136/ard.2007.083071.
28. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300–600 mg/day versus benzbromarone 100–200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):892–7. DOI: 10.1136/ard.2008.091462.
29. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2450–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050373>.
30. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov 15;59(11):1540–8. DOI: 10.1002/art.24209.
31. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63. DOI: 10.1186/ar2978.
32. Sundry JS, Baraf HS, Yood RA, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2011 Aug 17;306(7):711–20. DOI: 10.1001/jama.2011.1169.
33. Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, et al. Serum urate levels and gout flares: Analysis from managed care data. *J Clin Rheumatol*. 2006 Apr; 12(2):61–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.rhu.0000209882.50228.9f>.
34. Perez-Ruiz F. Treating to target: A strategy to cure gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 May;48 Suppl 2:ii9–ii14. DOI: 10.1093/rheumatology/kep087.
35. Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: Analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther*. 2010 Dec;32(14):2386–97. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.01.008.
36. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gout arthritis. *J Rheumatol*. 2004 Dec;31(12):2429–32.
37. Paulus HE, Schlosstein LH, Godfrey RG, et al. Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout: a placebo-controlled study of probenecid-treated patients. *Arthritis Rheum*. 1974 Sep–Oct;17(5):609–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780170517>.
38. Neogi T. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med*. 2011 Feb 3;364(5):443–52. DOI: 10.1056/NEJMcpl001124.
39. Vazquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2001 Oct;60(10):981–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.10.981>.
40. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum*. 2011 Feb;63(2):412–21. DOI: 10.1002/art.30119.
41. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984 Jan;76(1):47–56. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90743-5](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(84)90743-5).
42. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment. An open, randomized, actively controlled. *J Clin Rheumatol*. 1999 Apr;5(2):49–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00124743-199904000-00003>.
43. Hosoya T, Ichida K, Tabe A, et al. Combined therapy using allopurinol and benzbromarone for gout and hyperuricemia complicated with renal disorder. *Jpn J Rheumatol*. 1992;4:77–90.
44. Perez-Ruiz F, Liote F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout? *Arthritis Rheum*. 2007 Oct 15;57(7):1324–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23007>.
45. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Aug;46(8):1372–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem056a>.
46. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug;47(4):356–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10511>.
47. Павлов ВП, Асин БА, Макаров СА, Матушевский ГА. Хирургическое лечение хронической подагры. Научно-практическая ревматология. 2000;38(3):54–6. [Pavlov VP, Asyn BA, Makarov SA, Matushevskiy GA. Khirurgicheskoe lechenie khronicheskoy podagry. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2000;38(3):54–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2000-1448>.
48. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol*. 2007;39(4):1227–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-007-9253-3>.
49. Kanbay M, Huddam B, Azak A, et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Aug;6(8):1887–94. DOI: 10.2215/CJN.11451210.
50. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis*. 2006 Jan;47(1):51–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.10.006>.

Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА)

Т.В. Бекетова¹, Е.Н. Александрова¹, Т.М. Новоселова¹,
Е.Г. Сажина¹, Е.В. Николаева¹, А.В. Смирнов¹, В.Н. Сороцкая², Е.В. Земерова³,
И.Ф. Нам⁴, Н.М. Никитина⁴, Г.С. Архангельская⁵, З.Р. Багаутдинова⁶, И.Н. Дашков⁷,
С.Ю. Черных⁸, О.В. Жирнова⁹, Ю.А. Лушпаева¹⁰, Л.В. Маснева¹¹, И.П. Афанасьева¹²,
А.Е. Арсеньев¹², И.В. Кондратенко¹³, И.Б. Башкова¹⁴, С.И. Глухова¹, Е.Л. Насонов¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой» РАМН, Москва, Россия; ²Медицинский институт ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Тула, Россия; ³БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия ¹115522, Москва, Каширское ш., 34А; ²300028, г. Тула, ул. Болдина, 128; ³628012, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; ⁴⁻¹⁴ – учреждения и адреса см. в электронной версии журнала

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia; ²Medical Institute, Tula State University, Tula, Russia; ³County Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia ¹Kashirskoe Shosse 34a, Moscow, 115522 Russia; ²Boldina Str. 128, Tula, 300028 Russia; ³Kalinina Str. 40, Khanty-Mansiysk, 628012 Russia

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова
tvbek@rambler.ru

Contacts: Tatyana Beketova
tvbek@rambler.ru

Поступила 26.12.13

В 2013 г. в России официально зарегистрированы показания для применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб, РТМ) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ). Данное сообщение представляет предварительные результаты Российского регистра применения РТМ при аутоиммунных заболеваниях (НОРМА), включившего 50 больных АНЦА-СВ, получавших лечение в 14 городах Российской Федерации. У 25 из 50 (50%) пациентов проводили повторные курсы РТМ.

В условиях реальной отечественной клинической практики РТМ проявил высокую эффективность у больных АНЦА-СВ с хорошим профилем безопасности лечения. Среди 25 пациентов, наблюдавшихся более 12 мес, ремиссия была достигнута в 92% случаев, в 8% наблюдалось снижение активности АНЦА-СВ. Эффективность РТМ возросла при использовании повторных курсов, при этом отмечено, что положительные результаты могут быть получены при назначении повторных курсов РТМ в редуцированных дозах (500–1000 мг). Назначение повторных курсов в первую очередь потребовалось больным гранулематозом с полиангиитом с поражением легких.

Требуется осторожность при сочетании лечения РТМ с цитостатиками (прежде всего с циклофосфаном) в связи с опасностью вторичного иммунодефицитного состояния и инфекционных нежелательных реакций (НР), которые были наиболее частыми серьезными НР (12%) у больных АНЦА-СВ.

Ключевые слова: системный васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; гранулематоз с полиангиитом Вегенера; микроскопический полиангиит; эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа–Строс; биологическая анти-В-клеточная терапия; ритуксимаб.

Для ссылки: Бекетова ТВ, Александрова ЕН, Новоселова ТМ и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):147–158.

RUSSIAN EXPERIENCE WITH USING MONOCLONAL ANTIBODIES TO B-LYMPHOCYTES (RITUXIMAB) IN SYSTEMIC VASCULITIDES ASSOCIATED WITH NEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODIES (PRELIMINARY RESULTS OF THE RUSSIAN REGISTER NORMA)

T.V. Beketova¹, E.N. Aleksandrova¹, T.M. Novoselova¹, E.G. Sazhina¹, E.V. Nikolaeva¹,
A.V. Smirnov¹, V.N. Sorotskaya², E.V. Zemerova³, I.F. Nam⁴, N.M. Nikitina⁴, G.S. Arkhangel'skaya⁵,
Z.R. Bagautdinova⁶, I.N. Dashkov⁷, S.Yu. Chernykh⁸, O.V. Zhirnova⁹, Yu.A. Lushpaeva¹⁰, L.V. Masneva¹¹,
I.P. Afanasieva¹², A.E. Arseniev¹², I.V. Kondratenko¹³, I.B. Bashkova¹⁴, S.I. Glukhova¹, E.L. Nasonov¹

In 2013, Russia registered officially the indications for the use of monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab, RTM) in systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA-SV). This communication presents the preliminary results of the Russian register of the RTM application in autoimmune diseases (NORMA) that has included 50 patients with ANCA-SV treated in 14 cities of the Russian Federation. Twenty-five of 50 (50%) patients received repeated courses of RTM.

RTM has demonstrated a high efficacy and a good profile of treatment safety in patients with ANCA-SV in real-life national clinical practice. Among 25 patients who had been followed up for over 12 months, the remission was achieved in 92% of cases, a decrease in the ANCA-SV activity was observed in 8%. The efficacy of RTM increased when performing repeated courses, while it has been noted that the positive results can be obtained by prescribing a repeated course of RTM at a reduced dose (500–1000 mg). Prescription of the repeated courses was primarily required in patients with granulomatosis and polyangiitis affecting the lungs.

Care should be taken when combining RTM treatment with cytostatics (primarily with cyclophosphamide) because of the risk of secondary immunodeficiency and infectious adverse events (AE), which have been the most frequent serious AE (12%) in patients with ANCA-SV.

Keywords: systemic vasculitis associated with neutrophil cytoplasmic antibodies; Wegener's granulomatosis with polyangiitis; microscopic polyangiitis; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrom); biological anti-B cell therapy; rituximab.

Reference: Beketova TV, Aleksandrova EN, Novoselova TM, et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the Russian Register NORMA). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):147–158.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-147-158>

На протяжении последнего года произошли существенные изменения, связанные с новыми возможностями терапии системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). На основании результатов международных рандомизированных клинических исследований [1, 2] в 2013 г. в России и странах Европейского Союза были официально зарегистрированы показания для применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб, РТМ) при двух заболеваниях из группы АНЦА-ассоциированных СВ (АНЦА-СВ): гранулематозе с полиангиитом Вегенера (ГПА) и микроскопическом полиангиите (МПА). В США применение РТМ по этим показаниям было разрешено в 2011 г.

С апреля 2011 г. по инициативе Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» РАМН и при участии Московского представительства компании «Ф. Хоффман Ля Рош» был открыт Национальный Объединенный Регистр применения Мабтеры (ритуксимаб) при Аутоиммунных заболеваниях (НОРМА) с целью изучения в условиях реальной отечественной клинической практики безопасности и эффективности РТМ при АНЦА-СВ, системной красной волчанке (СКВ), системной склеродермии и дерматомиозите/полимиозите. Данное сообщение представляет предварительные результаты лечения РТМ у больных АНЦА-СВ, включенных в регистр НОРМА.

Материал и методы

К настоящему времени в регистр вошли 50 больных АНЦА-СВ (17 – жители Москвы и Московской области, 33 – других регионов Российской Федерации), получавшие лечение РТМ в 14 городах России. У 25 (50%) из 50 пациентов проводили повторные курсы РТМ. Решение о назначении РТМ рассматривалось комиссией ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН по назначению терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). География центров – участников регистра НОРМА/АНЦА-СВ представлена на рис. 1.

Лечение 30 больных осуществляли в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, 5 больным инфузии РТМ проводили как в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, так и по месту жительства (в БОБ №1 г. Брянск, ГБУЗ ТО «ОКБ» г. Тверь, ТОРЦ г. Тюмень, ГБУЗ БО

«БОКБ» г. Белгород). 15 пациентов получали РТМ в региональных центрах (4 пациента – в ГБУ ВПО «ТГМУ» г. Тула, 2 – в СГМУ г. Саратов, 2 – в ОБУЗ «ИОКБ» г. Иваново, по одному пациенту в УХМАО-Югры «ОКБ» г. Ханты-Мансийск, ММУ ГБ №4 г. Самара, БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР» г. Ижевск, МАУЗ КБ №1 г. Иркутск, ГБУЗ БО «БОКБ» г. Белгород, ГУ «РДГБ» г. Армавир).

В соответствии с протоколом регистра пациенты были обследованы накануне первой инфузии РТМ, в ближайшие дни после завершения курса РТМ, через 3, 6 и 12 мес после последней инфузии РТМ. Клинические проявления АНЦА-СВ оценивали с помощью Бирмингемского индекса клинической активности (ИКА) [3]. В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) [4] ремиссии соответствовал ИКА=0 на фоне приема преднизолона (ПЗ) в дозе ≤7,5 мг/сут.

План обследования включал общее клиническое, биохимическое и иммунологическое исследование, в том числе определение содержания АНЦА, уровня С-реактивного белка (СРБ), IgG, белковых фракций и CD19+ В-клеток в крови. Компьютерную томографию (КТ) придаточных пазух носа и органов грудной клетки выполняли перед началом лечения РТМ, через 3 и/или 6 мес и через 12 мес. Во всех случаях перед назначением РТМ были получены отрицательные результаты туберкулиновой пробы и теста на HBs-антиген.

После введения накопленных данных в электронную базу регистра результаты были статистически обработаны с использованием программы Statistica. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Характеристика пациентов. В регистр вошли 26 женщин и 24 мужчины со средним возрастом 40 ± 15 лет. Средняя длительность АНЦА-СВ до назначения РТМ составила $37,4 \pm 54,4$ мес (от 1 до 288 мес), у 18 (36%) из 50 человек заболевание продолжалось <12 мес.

У всех пациентов в различные периоды болезни была выявлена гиперпродукция АНЦА методом непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) или с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). При ИФА антитела к протеиназе 3 (ПР3) определяли у 27 (73%) из 37 обследованных больных, антитела к миелопероксидазе (МП) присутствовали у 10 (27%) из 37.

У 35 (70%) из 50 больных был диагностирован ГПА, соответствовавший классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1990 г. [5]. В 14 (40%) из 35 случаев диагноз ГПА был подтвержден при морфологическом исследовании (у 9 – слизистой оболочки носа, у 4 – легких, у 1 – ткани орбиты). У 13 (26%) из 50 пациентов заболевание было классифицировано как МПА в соответствии с определением Согласительной конференции 2012 г. в Чэпел Хилл (Chapel Hill, США) [6]. У 2 (4%) из 50 диагностирован эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), соответствовавший классификационным критериям ACR 1990 г. [7].

У 36 из 50 (72%) больных АНЦА-СВ наблюдался гломерулонефрит (ГН), в том числе у 9 из 36 (25%) отмечалось быстро прогресси-



Рис. 1. География регистра НОРМА/АНЦА-СВ

рующее (БП) течение ГН (у 3 больных с ГПА и 6 с МПА). При биопсии почки у троих выявлена морфологическая картина ГН с «полулуниями». У 6 из 9 больных с БПГН присутствовали антитела к ПРЗ.

В подавляющем большинстве случаев было диагностировано поражение ЛОР-органов (92%) и легких (94%). Лихорадка присутствовала у 86% больных, симптомы поражения суставов и мышц – у 72%. Отмечена высокая частота поражения нервной системы (56%). Поражение кожи наблюдалось у 52%, поражение глаз у 34%, в том числе псевдогломор орбиты у 7 (20%) из 35 больных ГПА; поражение сердца у 14%, абдоменалии у 12% пациентов (рис. 2).

Медиана ИКА перед началом лечения РТМ составила 16 (4–35) баллов, у 17 (34%) из 50 больных отмечалась высокая активность заболевания (ИКА >20 баллов).

У 40 больных оценивали приверженность лечению, которая считалась недостаточной в случаях зафиксированных серьезных нарушений предписаний врача, таких как прием в неправильной дозировке, самостоятельная отмена глюкокортикоидов (ГК) или цитостатиков. У большинства (75%) пациентов комплаентность была высокой.

Лечение. Все пациенты до назначения РТМ получали ГК и цитостатики. В большинстве (96%) случаев применяли циклофосфан (ЦФ), как правило, внутривенно. Медиана суммарной дозы ЦФ составила 4,25 г (1–10,5 г), в одном случае суммарная доза превышала 100 г. Восемь (16%) пациентам назначали микофенолата мофетил (ММФ) 1,5–2 г/сут, 10 (20%) – азатиоприн (АЗА) 100–150 мг/сут, 4 (8%) – метотрексат (МТ) 10–15 мг в неделю. У 3 больных предварительно безуспешно использовали другие ГИБП (у 2 – инфликсимаб, у 1 – омализумаб). Пульс-терапию метипредом проводили 43 (86%) больным. Медиана максимальной суточной дозы ПЗ внутрь за все время болезни составила 52,5 мг (25–120 мг). Сеансы плазмафереза получали 8 (16%) пациентов. Гемодиализ проводили 5 (10%) больным. Тяжелое поражение глаз потребовало энуклеации глаза у 3 пациентов, в связи со стенозом гортани 3 больным ГПА выполняли трахеостомию.

У 14 (28%) из 50 пациентов наблюдалась непереносимость предшествующей терапии цитостатиками. На фоне лечения ЦФ у 2 пациентов развился геморрагический цистит, у 4 наблюдалось гепатотоксическое действие ЦФ, у 5 – рецидивирующие инфекции, у 3 – цитопения. Лечение АЗА осложнилось у 3 пациентов диспепсией, у 1 – стоматитом. Непереносимость ММФ отмечалась у 1 больного (цитопения), МТ – у 2 (у 1 – диспепсия, у 1 – дерматит).

У 17 (34%) из 50 пациентов, несмотря на проводимое лечение ЦФ и ГК, заболевание приняло рефрактерное течение (отсутствовало обратное развитие клинических проявлений АНЦА-СВ или наблюдалось увеличение клинической активности, несмотря на терапию ЦФ и ГК в течение 6 нед [4]). У больных с рефрактерным течением АНЦА-СВ медиана суммарной дозы ЦФ составила 12,9 г (8–23,2 г).

Лечение ритуксимабом. Показанием для назначения РТМ у 17 (34%) из 50 больных стало рефрактерное течение АНЦА-СВ, у 18 (36%) из 50 – высокая активность АНЦА-СВ (ИКА >20 баллов у 14 пациентов) и/или наличие неблагоприятных факторов прогноза [8] (возраст >65

лет у 3 пациентов, креатинин >150 мкмоль/л – у 8, поражение желудочно-кишечного тракта – у 5, кардиомиопатия – у 1), у 10 (20%) из 50 – рецидивирующее течение АНЦА-СВ, у 14 (28%) – непереносимость предшествующей терапии.

Суммарная доза первого курса РТМ у 70% больных составила 2000 мг, у 30% – 1000 мг и менее. Перед каждым введением РТМ проводили премедикацию МП внутривенно 500 мг (редко 250 мг) и хлоропирамином 20 мг внутримышечно. Первый курс РТМ сопровождался приемом ГК внутрь. Медиана суточной дозы в пересчете на ПЗ составила 30 мг (5–60 мг). У 36 (72%) использовались также цитостатики (24 внутривенно вводили ЦФ, 6 назначался ММФ, 6 – АЗА), 4 (8%) – внутривенный человеческий иммуноглобулин (ВВИГ).

Повторные курсы РТМ были назначены 25 пациентам, в общей сложности проведено 46 повторных курсов РТМ, максимально для одного пациента 5 курсов (суммарная доза РТМ 7 г за 3 года лечения). Всего два курса РТМ получили 16 пациентов, три курса – 2, четыре курса – 2, пять курсов – 5. Доза РТМ при повторных курсах не превышала 1000 мг у 96% больных.

Медиана интервала между первым и вторым курсами составляла 6,9 мес (5,8–10,5 мес), между последующими курсами – 6,4 мес (4,5–11,3 мес).

Показания для второго курса РТМ включали: неполную клиническую ремиссию у 14 (56%) из 25; развитие рецидива после ремиссии, индуцированной РТМ, у 4 (16%) из 25; поддерживающее лечение в период клинико-лабораторной ремиссии у 7 (28%) из 25 пациентов. Повторные курсы РТМ проводили 11 (65%) из 17 больных с рефрактерным АНЦА-СВ. Суммарная доза второго курса РТМ у 52% больных составила 500 мг, у 44% – 1000 мг, у 4% – 2000 мг. Медиана суточной дозы ПЗ во время второго курса РТМ была 15 мг (5–25 мг), сопутствующее лечение цитостатиками получали 11 (44%) из 25 пациентов (1 – ЦФ, 7 – ММФ, 3 – АЗА), 2 (8%) из 25 больным вводили ВВИГ.

Третий и четвертый курсы РТМ проводили 9 и 7 пациентам соответственно по следующим показаниям: неполная ремиссия у 2 из 9 и 1 из 7; рецидив у 4 из 9 и 3 из 7; поддерживающее лечение у 3 из 9 и 3 из 7. Суммарная доза третьего и четвертого курсов РТМ была

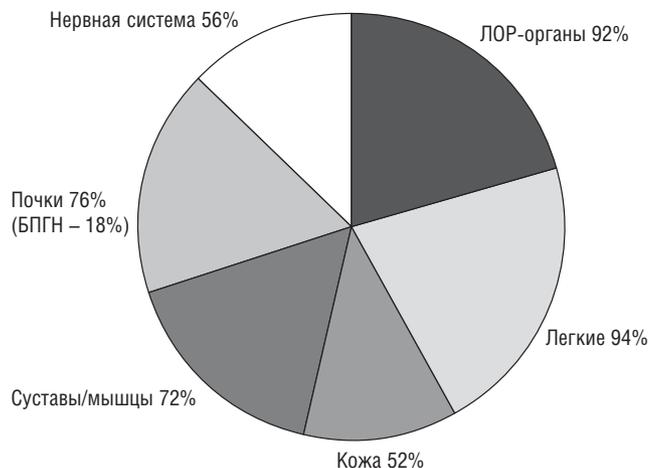


Рис. 2. Частота поражения различных органов в течение всего периода заболевания у 50 больных АНЦА-СВ

500 мг у 66–71%, 1000 мг – у 33–29% больных. Медиана суточной дозы ПЗ в период третьего и четвертого курсов РТМ соответственно составила 10 мг (0–17,5 мг) и 7 мг (0–10 мг), цитостатики получали соответственно 4 из 9 (1 – ЦФ, 2 – ММФ, 1 – АЗА) и 1 из 7 (ММФ) пациентов.

Пятый курс РТМ был назначен 5 пациентам, 4 из них в связи с рецидивом, 1 – в качестве поддерживающего лечения. Суммарная доза пятого курса РТМ составляла 500 мг у 80%, 1000 мг – у 20% больных. Медиана суточной дозы ПЗ во время пятого курса РТМ была 8 мг (0–10 мг), цитостатики принимали 2 пациента (1 – ММФ, 1 – АЗА).

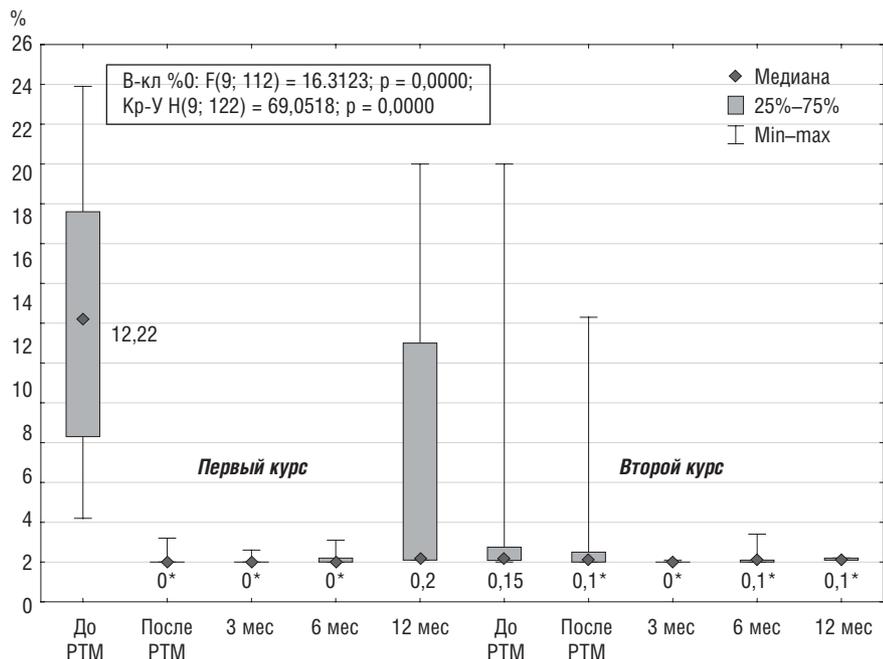


Рис. 3. Динамика числа CD19+ В-клеток в результате лечения РТМ. * – статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем (здесь и далее)

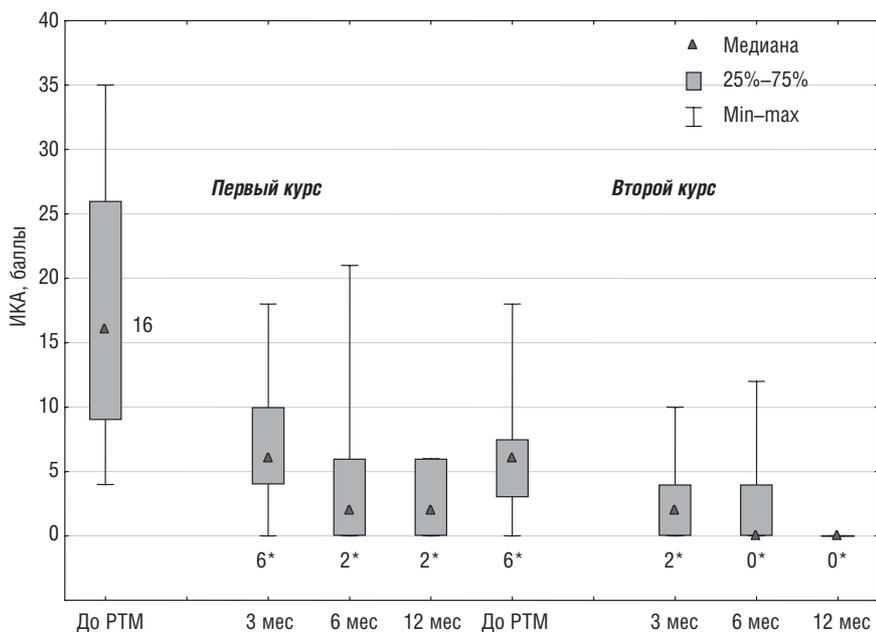


Рис. 4. Динамика ИКА после повторных курсов РТМ

Результаты

Медиана длительности наблюдения после первого курса РТМ составила 22,5 мес (12–40 мес). 25 (50%) из 50 пациентов наблюдались более 12 мес, 5 – менее 6 мес.

Показатели эффективности лечения ритуксимабом.

Назначение РТМ во всех случаях приводило к выраженному уменьшению количества CD19+ В-клеток в периферической крови (рис. 3) до полного их отсутствия или крайне низкого уровня (единичные клетки). Через 12 мес после первого курса, как правило, наблюдалось появление в циркуляции CD19+ В-клеток (медиана 0,2%; от 0 до 20%). После второго курса РТМ во всех случаях количество CD19+ В-клеток вновь резко снижалось, и на протяжении всего последующего периода наблюдения они отсутствовали или их число было близко к нулю.

В результате лечения РТМ отмечен выраженный положительный клинический эффект, характеризовавшийся достоверным снижением медианы ИКА (рис. 4) с 16 баллов (4–35 баллов) перед назначением РТМ до 6 баллов (0–17 баллов) через 3 мес, до 2 баллов (0–22 балла) к 6 мес. При проведении первого курса РТМ не выявлено различий в эффективности двух режимов дозирования препарата: 375 мг/м² внутривенно один раз в неделю в течение 4 нед или 1000 мг внутривенно дважды с интервалом в 2 нед.

У 9 пациентов, не получавших повторные курсы РТМ, через 1 год сохранялась ремиссия или низкая активность заболевания (медиана ИКА 2 балла, от 0 до 6 баллов). Доза ПЗ была постепенно снижена в среднем до 10 мг/сут (5–15 мг/сут); 5 из 9 больных продолжали принимать цитостатики (3 – АЗА, 2 – ММФ). Динамика снижения поддерживающей дозы ПЗ в результате лечения РТМ представлена на рис. 5.

Второй курс РТМ 18 (36%) из 50 пациентов был назначен в связи с активностью АНЦА-СВ. При этом медиана ИКА составила 7 баллов (4–10 баллов), и он был достоверно ниже, чем перед первым курсом РТМ (медиана 16 баллов). Клинические проявления АНЦА-СВ перед первым и повторными курсами РТМ представлены в табл. 1. Через 3 мес после второго курса РТМ медиана ИКА составляла 2 балла (0–10 баллов).

Еще 7 (14%) из 50 больных второй курс РТМ назначали в качестве поддерживающего лечения, что во всех случаях позволило сохранить ремиссию АНЦА-СВ. Через 6 мес 3 из 7 пациентов был проведен третий курс РТМ, в одном случае в связи

с низкой активностью ГПА (ИКА 2 балла), 2 больным — для поддержания ремиссии.

У 14 пациентов, которым не проводили третий курс РТМ, через 6 и 12 мес сохранялась ремиссия (ИКА 0 баллов), у одного пациента ПЗ был отменен, в остальных случаях его доза снижена до 2,5–7,5 мг/сут, 6 (43%) из 14 пациентов получали поддерживающее лечение АЗА, 4 — ММФ.

Третий курс РТМ назначали в связи с активностью заболевания 4 больным с ГПА и 2 с ЭГПА. Во всех 6 случаях активность заболевания не была высокой (медиана ИКА 4 балла), в клинической картине доминировало поражение верхних дыхательных путей (ВДП), легких и периферической нервной системы (см. табл. 1). Активность ГН перед третьим курсом РТМ присутствовала лишь у одного пациента с ГПА и характеризовалась умеренным изолированным мочевым синдромом (суточная протеинурия 0,36 г, гематурия 13 в поле зрения). Во всех 6 случаях после третьего курса РТМ был отмечен положительный эффект (ремиссия у 4 пациентов).

Четвертый и пятый курсы РТМ проводили преимущественно в связи с небольшим рецидивом (медиана ИКА 2–3 балла) ГПА или ЭГПА, при этом в клинической картине по-прежнему доминировало поражение ВДП и легких. Через 3 мес после пятого курса РТМ во всех случаях наблюдалась ремиссия заболевания, в одном случае ПЗ был отменен, 4 пациента получали поддерживающее лечение ПЗ (2,5–7,5 мг/сут), 2 — цитостатики (АЗА или ММФ).

В результате проведенного лечения среди 25 пациентов, наблюдавшихся более 12 мес, ремиссия была достигнута у 23 (92%), и у 2 (8%) наблюдалось снижение активности АНЦА-СВ. Среди 15 из 17 больных с рефрактерным АНЦА-СВ, наблюдавшихся более 6 мес, у 11 (73%) отмечалась ремиссия, у 4 (27%) — снижение клинической активности заболевания.

Поражение легких у больных ГПА отвечало на лечение РТМ медленнее (рис. 6, а, б), чем при МПА (рис. 6, в), и потребовало проведения повторных курсов у большинства пациентов с ГПА с гранулемами в легких. Эффективность РТМ возрастала при использовании повторных курсов, при этом положительные результаты были получены при назначении повторных курсов РТМ в редуцированных дозах (суммарно 1000 или 500 мг).

Лечение РТМ сопровождалось быстрым и стойким снижением уровня СРБ сыворотки крови до нормальных значений сразу после первого курса (рис. 7). Рецидивы АНЦА-СВ после ремиссии, индуцированной РТМ, как правило, не сопровождались существенным увеличением содержания СРБ. В то же время СОЭ статистически достоверно снижалась вскоре после первого курса РТМ, но в дальнейшем варьировала в широких пределах. У подавляющего числа больных АНЦА переставали определяться в сыворотке крови вскоре после первого курса РТМ и отсутствовали на протяжении всего последующего периода наблюдения.

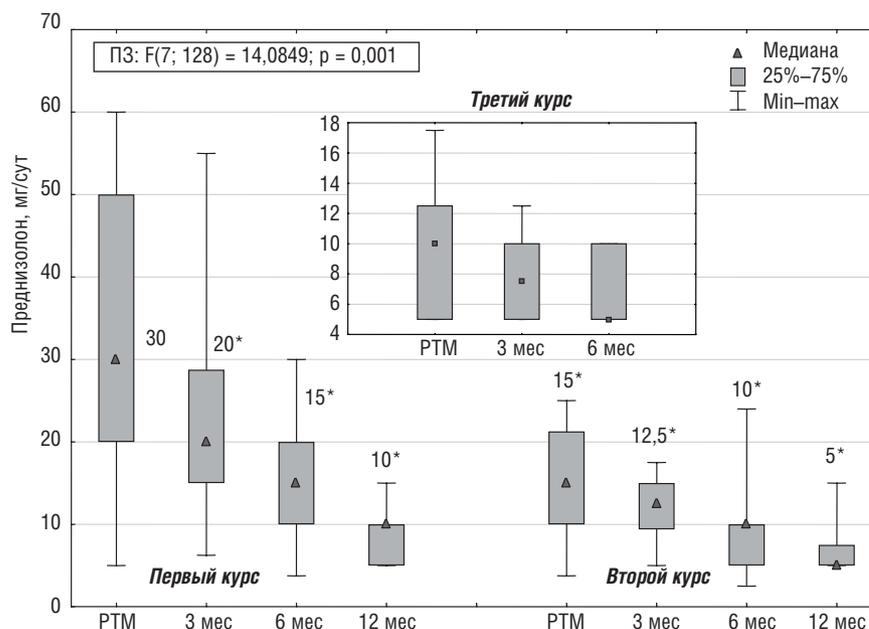


Рис. 5. Динамика снижения поддерживающей дозы ПЗ в ходе повторных курсов РТМ

Таблица 1 Клинические проявления АНЦА-СВ перед различными курсами РТМ

Характеристика пациентов	Курс РТМ				
	первый (n=50)	второй (n=25)	третий (n=9)	четвертый (n=7)	пятый (n=5)
Диагноз, n:					
ГПА	35	18	7	5	3
МПА	13	5	2	2	2
ЭКПА	2	2			
Лихорадка, %	34	4	0	0	0
Артралгии/ миалгии, %	36	20	11	14	40
Поражение ВДП, %	78	40	55	42	40
Стеноз гортани, %	8	4	11	14	0
Поражение глаз, %	26	4	0	14	0
Псевдотумор орбиты, %	8	4	0	0	0
Поражение кожи, %	28	0	0	0	0
Поражение легких, %	74	32	33	28	0
Кровохарканье, %	14	4	0	0	0
Гломерулонефрит, %	40	20	11	0	0
Гематурия, %	30	8	11	0	0
Почечная недостаточность, %	22	4	0	0	0
БПГН, %	10	0	0	0	0
Полинейропатия, %	50	24	22	14	20
Абдоминалгии, %	12	0	0	0	0
ИКА, медиана (интервал max–min)	16 (4–35)	6 (0–17)	4 (0–12)	3 (0–6)	2 (0–6)

Анализ динамики лабораторных показателей (СРБ, СОЭ, АНЦА, содержание CD19+ В-клеток) не выявил их предиктивной ценности в отношении рецидивов АНЦА-СВ.

Нежелательные реакции. В табл. 2 перечислены неблагоприятные реакции (НР), зафиксированные у пациентов с АНЦА-СВ, получавших РТМ. Большинство осложнений наблюдалось после первого курса РТМ.

Инфузионные реакции отмечены у 6 (12%) из 50 пациентов, проявлялись покраснением и зудом лица, раздражением горла, одышкой и ни в одном случае не потребовали отмены РТМ.

Различные инфекционные НР были диагностированы у 20 (40%) из 50 пациентов, в том числе серьезные у 6 (12%) из 50. Большинство клинически значимых инфекций появлялось в течение 6 мес после первого курса РТМ.

Серьезные инфекции во всех случаях развивались после первого курса РТМ в среднем через 3 мес (1,5–6 мес) и привели к летальному исходу у 2 пациентов (в обоих случаях пневмония сочеталась с нейтропенией). Зависимость инфекционных НР от сопутствующего применения цитостатиков не установлена.

Тяжелая нейтропения развилась у 3 пациентов (через 3 дня, 1,5 мес и 2 мес после первого курса РТМ), во всех случаях лечение РТМ сочетали с внутривенным введением ЦФ.

Статистически значимое снижение уровня IgG определялось вскоре после проведения первого курса РТМ и сохранялось через 3 мес (рис. 8). Через 6 и 12 мес значения IgG приближались к исходным. После повторных курсов РТМ статистически значимое снижение содержания IgG через 3, 6 и 12 мес отсутствовало. Статистически значимое снижение уровня γ -глобулинов отмечено только через 3 мес после первой инфузии РТМ.

У пациентов с дефицитом IgG медиана суммарной дозы ЦФ (2,94 г; от 1 до 8 г) была не выше, чем в общей группе (4,25 г, от 1 до 10,5 г), а частота сочетания РТМ с ЦФ сходна (соответственно 46 и 48%). У 18 больных с низкой концентрацией IgG (<7 г/л) не наблюдалось увеличения частоты серьезных инфекционных осложнений (10%), что можно связывать с сопутствующим применением ВВИГ у 11 (61%) из них.

Другими серьезными НР стали сосудистые катастрофы (8%), которые осложнили течение заболевания у 4 мужчин 24–57 лет. Они включали два случая ТЭЛА с летальным исходом (через 2 нед и через 19 мес после

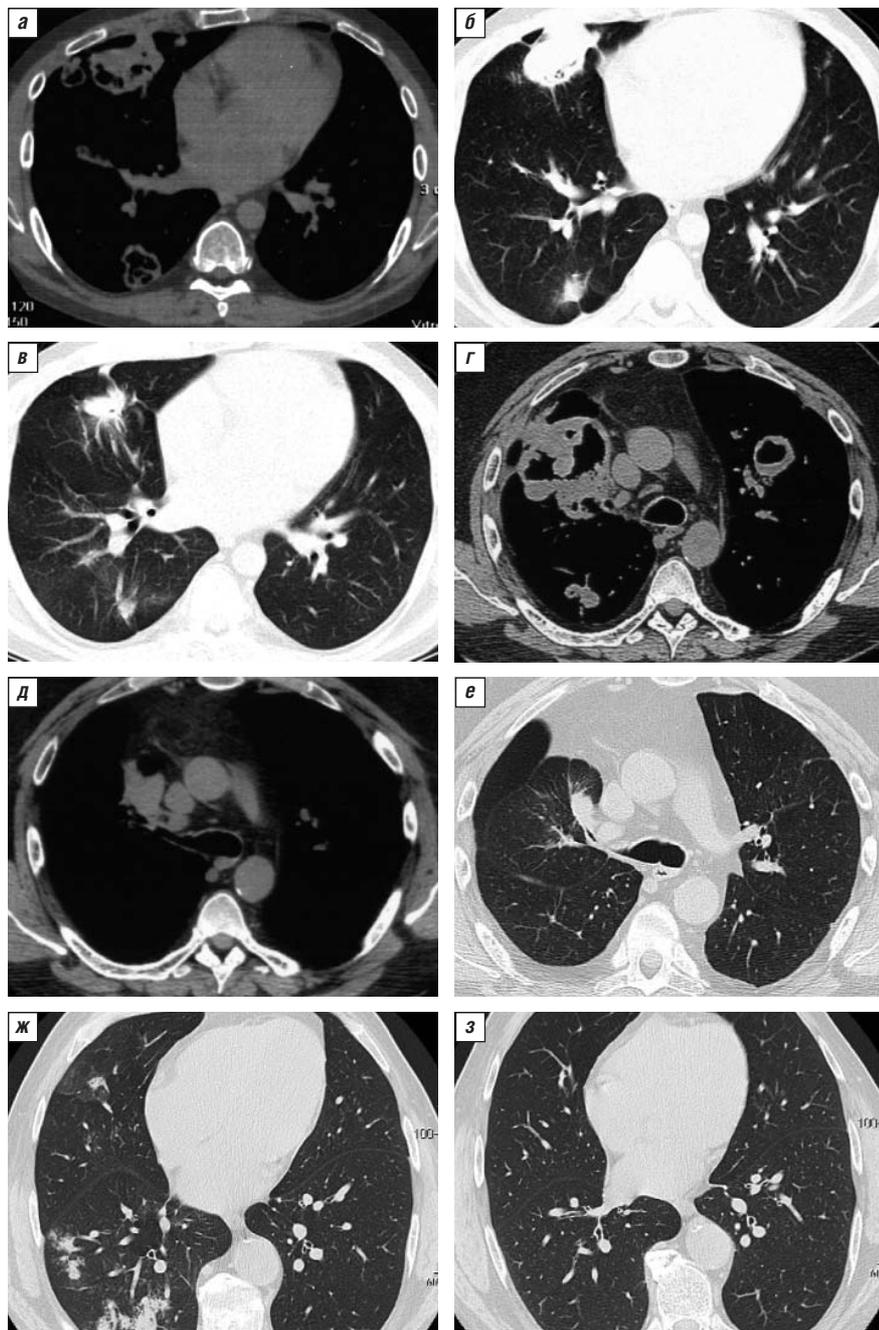


Рис. 6. Динамика изменений в легких по данным КТ в результате лечения РТМ у больных АНЦА-СВ: двух пациентов с рефрактерным ГПА (а–в и г–е) и больного МПА с антителами к ПРЗ (ж, з). Больной с рефрактерным ГПА: а – множественные гранулемы в легких с полостями распада; б – через 3 мес после первого курса РТМ (суммарная доза 2 г) – уменьшение числа и размеров гранул, исчезновение полостей распада; в – через 6 мес после третьего курса РТМ (суммарная доза за все время лечения 4 г) – медленное уменьшение размеров гранул. Второй больной с рефрактерным ГПА: г – множественные гранулемы в легких с крупными полостями распада; д – через 9 мес после первого курса РТМ (суммарная доза 2 г) – значительное уменьшение числа и размеров гранул, исчезновение полостей распада; е – через 12 мес после второго курса РТМ (суммарная доза за все время лечения 3 г) – ремиссия ГПА. Больной с МПА и антителами к ПРЗ: ж – альвеолит, осложненный кровохарканьем; з – через 6 мес после первого курса РТМ (суммарная доза 2 г) – отсутствие изменений в паренхиме легких

первого курса РТМ), один острый илеофemorальный тромбоз (через 2 нед после первой инфузии РТМ), одну нестабильную стенокардию (через 1 день после второй инфузии РТМ).

Причины 5 летальных исходов перечислены в табл. 2. Все три пациента с коротким интервалом между назначением РТМ и смертью (<2 мес) имели очень активное, неконтролируемое заболевание (ИКА 20–35 баллов) и получали РТМ в качестве последнего шанса, в одном случае в отделении реанимации. Летальность больных МПА (2 из 13, т. е. 15%) была выше, чем ГПА (3 из 35, т. е. 8,6%) и не зависела от специфичности АНЦА к ПРЗ или МП (10–11%). Наиболее высокая смертность зафиксирована у больных с БПГН (2 из 9, 22%).

Среди пациентов с серьезными НР часто отмечалась недостаточная комплаентность (75%), которая присутствовала в 100% случаев с летальным исходом. При высокой приверженности лечению частота серьезных НР снижалась до 6,7%.

Обсуждение

В Российский регистр НОРМА были включены больные с различными нозологическими формами АНЦА-СВ (35 – ГПА, 13 – МПА, 2 – ЭГПА), преимущественно с тяжелым течением заболевания (высокая активность, неблагоприятные признаки прогноза у 36%, рефрактерное течение у 34%) или непереносимостью предшествующего лечения (28%).

АНЦА-СВ, некротизирующий васкулит с отсутствием иммунных депозитов и преимущественным поражением мелких сосудов [6], сопровождается гиперпродукцией АНЦА с различной специфичностью и представляет собой неоднородную группу. При ГПА некротизирующий васкулит ассоциируется с антителами к ПРЗ и сопровождается некротизирующим гранулематозным воспалением с вовлечением верхних дыхательных путей и легких. МПА протекает в отсутствие гранулематозной воспалительной реакции, типично развитие некротизирующего ГН, часто присоединяется геморрагический альвеолит, присутствуют антитела к ПРЗ или к МП. ЭГПА характеризуется сочетанием некротизирующего васкулита и эозинофильного гранулематозного воспаления, прежде всего респираторного тракта, что сопровождается бронхиальной астмой и периферической эозинофилией, при этом менее чем у половины больных определяются АНЦА, как правило, со специфичностью к МП. Неоднородность группы АНЦА-СВ подтверждают генетические исследования [9]. Установлено, что гиперпродукция антител к ПРЗ ассоциируется

с HLA-DPB1 и генами, кодирующими α-антитрипсин. В свою очередь, наличие антител к МП связано с присутствием HLA-DQ.

Отсутствие лечения все нозологические формы АНЦА-СВ характеризуются высоким уровнем смертности. Широко применяемая стандартная схема лечения (ЦФ в сочетании с ГК) позволяет добиться ремиссии у большей части пациентов, однако остается нерешенной проблема частых рецидивов АНЦА-СВ (у 35–65% больных, в первую очередь при ГПА), высока частота НР (40%), прежде всего инфекций, часть пациентов с АНЦА-СВ рефрактерны к лечению ЦФ [10].

РТМ является родоначальником нового направления в лечении АНЦА-СВ, в основе которого лежит модуляция В-клеточного звена иммунитета [11]. В настоящее время только на фоне лечения РТМ были получены достоверные положительные результаты рандомизированных клинических исследований [1, 2], позволившие зарегистрировать

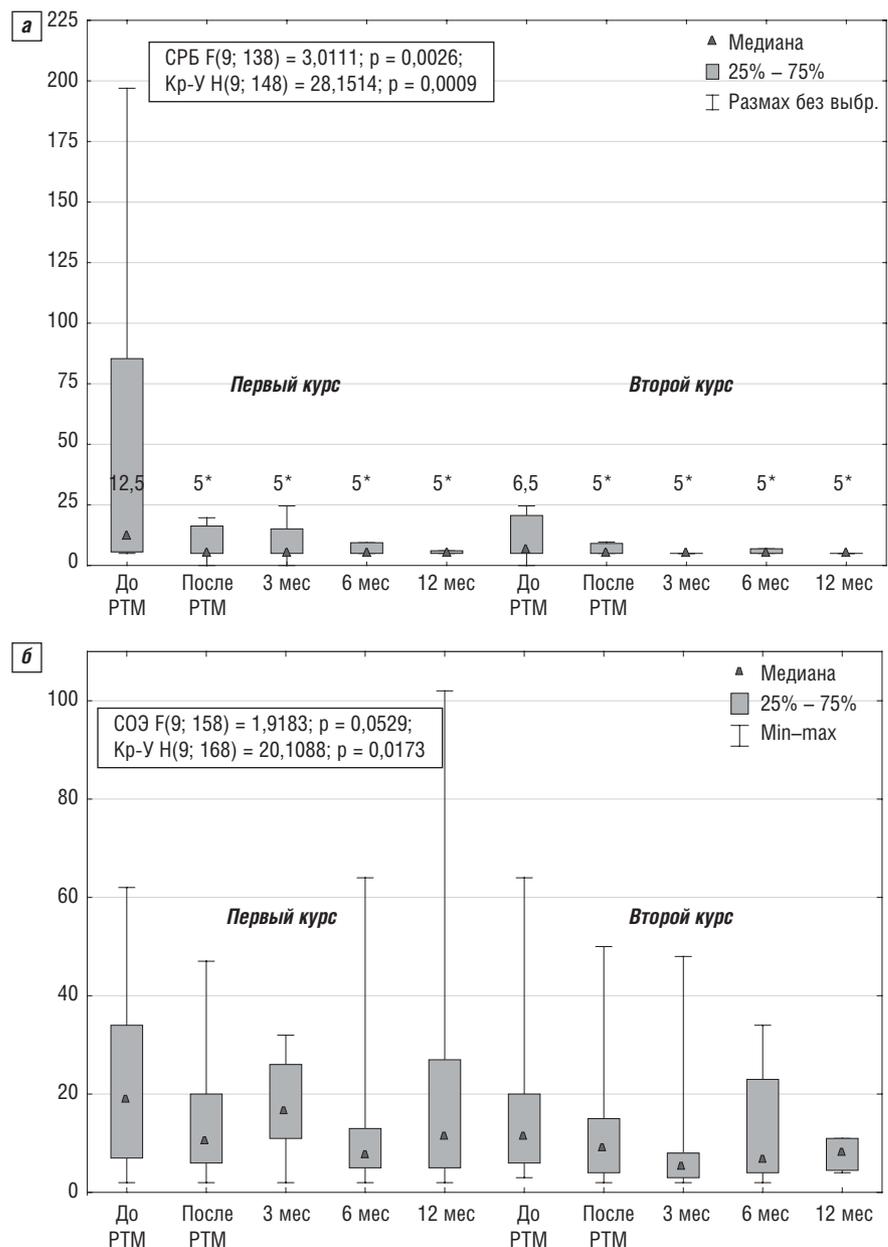


Рис. 7. Динамика уровня СРБ (а) и СОЭ(б) на фоне повторных курсов лечения РТМ

этот препарат для лечения ГПА и МПА с рекомендованной дозой 375 мг/м², которая вводится с интервалом в 1 нед в течение 4 нед. Тем не менее место РТМ в реальной клинической практике требует дальнейшего уточнения. В ча-

стности, не разработаны схемы поддерживающего лечения после достижения ремиссии АНЦА-СВ, индуцированной РТМ, отсутствуют рекомендации по применению РТМ при ЭГПА, возможно, требуются особые схемы лечения

РТМ при отдельных вариантах АНЦА-СВ. Изучение эффективности и безопасности РТМ в условиях реальной клинической практики, по нашему мнению, имеет не меньшее значение, чем масштабные рандомизированные клинические исследования, так как оно предоставляет информацию о популяции пациентов, обычно остающихся за рамками клинических исследований.

Результаты рандомизированных клинических исследований получены после использования одного курса РТМ. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование RAVE (international phase II/III double-blind, placebo-controlled trial of the anti-CD20 monoclonal antibody Rituximab in ANCA-associated Vasculitis) [2] включило 197 больных с дебютом или обострением АНЦА-СВ, через 6 мес после назначения РТМ ремиссия была достигнута у 64,3% больных (чаще, чем при лечении ЦФ; $p < 0,001$), но сохранялась через 18 мес только у 36% пациентов; смертность не превышала 1% [12]. В международное рандомизированное открытое испытание RITUXVAS (international, randomised, open label trial comparing a RITUXImab based regimen and a standard cyclophosphamide/azathioprine based regimen in the treatment of active 'generalised' ANCA-associated Vasculitis) вошли 44 пациента с наиболее тяжелым течением АНЦА-СВ (с дебютом заболевания и поражением почек) [1]. После назначения РТМ в сочетании с ЦФ полная ремиссия отмечена у 76% пациентов; через 2 года наблюдения [13] АНЦА-СВ рецидивировал у 21%, смертность составила 18%.

В нашем исследовании после индукционного курса РТМ 50% больных получали повторные курсы (всего 46 повторных курсов, максимально 5 курсов у 5 больных). В результате такой схемы лечения отмечена высокая эффективность РТМ; у 92% больных, наблюдавшихся более 12 мес, была достигнута ремиссия. Среди пациентов, наблюдавшихся более 3 мес, у 58% отмечена ремиссия, у 38% — снижение активности АНЦА-СВ. Во всех 5 (10%) случаях летального исхода проводили только один курс РТМ, который назначали в связи

Таблица 2 НР, развившиеся у пациентов АНЦА-СВ, получавших РТМ

НР	Клинические проявления (число больных)
Инфузионные реакции: 6 (12%) из 50	Раздражение горла (n=3) Одышка (n=2) Покраснение лица, зуд (n=2)
Серьезные НР: 10 (20%) из 50, в том числе серьезные инфекционные осложнения – 6 (12%) из 50	Пневмония (n=3) Эмпиема плевры (n=1) Абсцесс легкого (n=1) Аппендицит (выполнена аппендэктомия; n=1) Нейтропения (n=3) Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА; n=2) Нестабильная стенокардия (n=1) Острый илеофemorальный тромбоз (n=1)
Другие инфекционные НР	Повторные острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ; n=9) Конглобатная форма акне, подчелюстной лимфаденит (n=1) Гнойный синусит (n=6) Рецидивирующий конъюнктивит (n=1) Гнойный периодонтит (n=1) Гнойный бурсит локтевого сустава (n=1)
Другие НР	Метеоризм (n=1) Сердцебиение (n=1) Повышение артериального давления (n=1) Язвенный стоматит (n=1) Многоформная экссудативная эритема (n=1) Алопеция (n=2) Себорейный дерматит (n=1) Рост папиллом кожи (n=1) Умеренное повышение уровня аланинаминотрансферазы (n=1)
Летальные исходы: 5 (10%) из 50	Активный ГПА, ТЭЛА, через 2 нед после первого курса РТМ (n=1) Активный МПА, БПГН, анемия (α-β-липопротеинемия), нейтропения, пневмония через 2 мес после первого курса РТМ (n=1) Активный ГПА, БПГН, нейтропения, пневмония, через 1,5 мес после первого курса РТМ (n=1) Активный МПА, прогрессирующая дыхательная недостаточность, пневмония, панкреонекроз, через 6 мес после первого курса РТМ (n=1) Ремиссия ГПА, ОРВИ, ТЭЛА через 19 мес после первого курса РТМ (n=2)

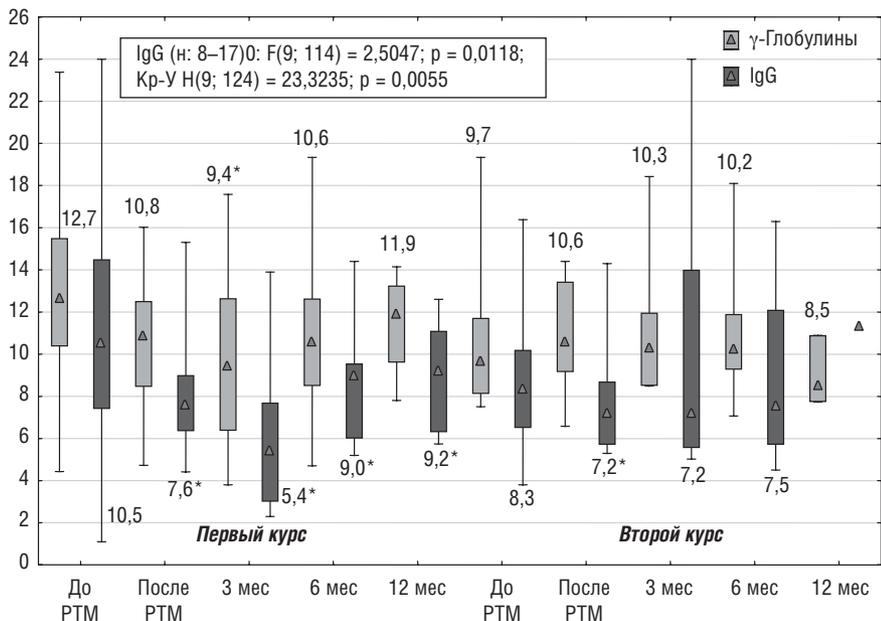


Рис. 8. Динамика уровней IgG и γ-глобулинов на фоне повторных курсов лечения РТМ

с высокой активностью АНЦА-СВ (медиана ИКА 24 балла), 4 из 5 пациентов имели признаки неблагоприятного прогноза.

В немецком национальном регистре GRAID [14], включившем 58 больных АНЦА-СВ (50 – ГПА, 8 – МПА), у 34% пациентов использовали повторные курсы РТМ (всего 37 повторных курсов, максимально 3 курса у 3 больных). В результате лечения у 40% больных была достигнута полная ремиссия, у 52,7% – неполная ремиссия, 4 (7,3%) пациента не ответили на лечение. В 3 из 4 случаев с летальным исходом причиной смерти стали инфекционные НР.

Французское клиническое ретроспективное исследование [15] объединило 80 больных АНЦА-СВ тяжелого течения (70 – ГПА, 9 – МПА, 1 – ЭГПА), получавших РТМ в большинстве случаев в качестве первого индукционного препарата. Семи (8,8%) пациентам проводили повторные курсы РТМ. Лечение РТМ способствовало ремиссии у 80% больных, частота рецидивов достоверно снижалась при использовании повторных курсов ($p=0,002$). Инфекционные НР были причиной летальных исходов у 4 (5%) пациентов.

Нами отмечена высокая эффективность РТМ при рефрактерном АНЦА-СВ. Так, среди больных с рефрактерным течением, наблюдавшихся более 6 мес (повторные курсы у 73% пациентов), мы диагностировали ремиссию у 67%, улучшение – у 33% больных. R. Jones и соавт. [16] применяли РТМ у 65 больных рефрактерным АНЦА-СВ, при этом 75% пациентов достигли полной ремиссии, 23% – частичной ремиссии, в 2% случаев ответ на лечение отсутствовал. У 57% больных после ремиссии, индуцированной РТМ, развились рецидивы, которые хорошо контролировались повторными курсами РТМ с полной ремиссией у 84%. Уровни IgG оставались стабильными. Серьезные НР были отмечены 42% пациентов, в том числе у 11% – пневмонии, у 3% – сепсис, у 3% – поздняя отсроченная нейтропения, развившаяся через 3–5 мес после второго курса РТМ. Смертность составила 3%. J. Holle и соавт. [17] назначали РТМ (всего 75 курсов) в 59 случаях рефрактерного АНЦА-СВ, что способствовало ремиссии или улучшению у 61,3% пациентов, НР отмечены у 29%, пневмонии у 15%, летальный исход у 3% пациентов.

Представленные результаты продемонстрировали эффективность повторных курсов лечения с использованием низких доз РТМ (500–1000 мг) с интервалом в среднем 6,4 мес, при этом серьезных НР в период поддерживающего лечения РТМ не наблюдалось. Представляют интерес данные, свидетельствующие о высокой эффективности и безопасности лечения низкими дозами РТМ (дважды по 250 мг/м²) у больных с тяжелой смешанной криоглобулинемией, ассоциированной с вирусом гепатита С [18].

Оптимальная схема поддерживающего лечения в период ремиссии АНЦА-СВ, индуцированной РТМ, до настоящего времени не разработана. По данным популяционного анализа, фармакокинетические параметры у больных РА и больных АНЦА-СВ (ГПА и МПА) практически не различались. Исследования, посвященные применению РТМ при РА, показали, что появление в циркуляции CD20+ В-клеток и рецидив артрита отмечались в среднем через 6 мес после последней инфузии РТМ. Назначение повторных курсов РТМ с интервалом 6 мес позволяло контролировать активность РА при хорошем профиле безопасности лечения [19].

Использование повторных курсов РТМ (1000 мг) каждые 6 мес на протяжении 2 лет у 45 больных АНЦА-СВ позволяло уменьшить частоту рецидивов до 12% при отсутствии серьезных НР [20]. Назначение 39 больным АНЦА-СВ повторных курсов РТМ 1000 мг каждые 4 мес (в среднем на протяжении 18 мес) способствовало снижению частоты рецидивов до 7,7% и позволило у 25% больных отменить поддерживающее лечение ПЗ и цитостатиками. При этом рецидивы протекали с низкой клинической активностью (ИКА ≤ 4 балла). Отмечены одна серьезная инфекционная НР (цитомегаловирусный колит) и два случая поздней отсроченной нейтропении.

При значительном увеличении интервала между курсами и дозы РТМ результаты становились хуже. Так, в ретроспективном исследовании E. Besada и соавт. [22] 35 больным ГПА проводили ежегодные повторные курсы РТМ в дозе 2000 мг, медиана суммарной дозы РТМ составила 8 г (2–13 г). В результате такой схемы лечения у 26% пациентов были отмечены рецидивы, у 37% лечение РТМ прекращено (наиболее часто – 57% – в связи с гипогаммаглобулинемией), у 26% пациентов наблюдались тяжелые инфекции, у 29% – хронические рецидивирующие инфекции. К факторам риска тяжелых инфекций были отнесены высокая кумулятивная доза ЦФ и значительное снижение уровня иммуноглобулинов после первого курса РТМ, к факторам риска хронических инфекций – низкий уровень IgG в период введения РТМ и, возможно, высокая суммарная доза РТМ.

В качестве предикторов рецидива АНЦА-СВ и показаний для назначения повторных курсов РТМ обсуждаются уровень CD19+ В-клеток в циркуляции и титр АНЦА, но существуют противоречивые мнения. В исследовании R. Kartin-Seba и соавт. [23], обобщившем 10-летний опыт применения РТМ у больных АНЦА-СВ, сроки повторных превентивных курсов РТМ (в общей сложности 138 курсов) определяли количеством В-клеток в циркуляции и уровнем АНЦА, такая тактика обеспечила поддержание ремиссии во всех случаях. Наши предварительные результаты не позволили сделать никаких выводов в отношении прогностической ценности лабораторных маркеров.

После достижения ремиссии АНЦА-СВ мы успешно назначали повторные курсы РТМ превентивно у 63% больных без сопутствующего применения цитостатиков. Французские исследователи также продемонстрировали эффективность и безопасность превентивных повторных курсов РТМ (2–10 курсов на протяжении 21–97 мес) как в сочетании с цитостатиками (АЗА, МТ), так и в режиме монотерапии, при этом рецидивы отмечены у 2 (7%) из 28, инфекционные НР – у 3 (11%) из 28 больных АНЦА-СВ [24].

Таким образом, эффективность РТМ возрастает при использовании повторных курсов, при этом положительные результаты могут быть получены при назначении редуцированных доз РТМ (500–1000 мг), что, возможно, способствует снижению риска инфекционных НР, которые являются существенной проблемой в лечении АНЦА-СВ. Их причины могут быть многообразны и включают необходимое длительное лечение высокими дозами ГК и ЦФ, нередко тяжелое поражение слизистой оболочки ВДП, естественного защитного барьера, деструктивные изменения в легких с формированием полостей распада, склонных к инфицированию, присутствие патологии нейтрофилов, играющих важную роль в защите организма от острых бактериальных и грибковых инфекций.

Значительно повышает риск инфекционных НР высокая кумулятивная доза ЦФ, которая, по мнению ведущих экспертов, не должна превышать 25 г. Рецидив АНЦА-СВ у пациентов с высокой кумулятивной дозой ЦФ может рассматриваться как показание для назначения РТМ. Следует отметить, что в результате фармакоэкономического анализа РТМ была обоснована его рентабельность для группы пациентов, превысивших максимально рекомендованную кумулятивную дозу ЦФ [25]. Возможность назначения РТМ пациентам с высокой кумулятивной дозой ЦФ или с сопутствующей инфекцией отражает существующее убеждение, что РТМ обладает лучшим профилем безопасности, чем ЦФ. Так, частота НР на фоне лечения РТМ в исследовании RAVE составила 22% и была меньше, чем в группе ЦФ ($p=0,01$), серьезные инфекционные НР наблюдали одинаково часто (7%) [2].

Имеется сообщение об эффективном и безопасном использовании РТМ у 8 больных с АНЦА-СВ и сопутствующими тяжелыми инфекциями [26]. У одного из наших пациентов дебют ГПА тяжелого течения осложнился нижнедолевой бактериальной пневмонией и проводилось лечение антибиотиками и ВВИГ, присоединение через 24 дня РТМ позволило контролировать активность заболевания, в дальнейшем ремиссия поддерживалась ПЗ в сочетании с АЗА и повторным курсом РТМ.

Вместе с тем накопленный опыт применения РТМ в гематологии и онкологии свидетельствует, что в долгосрочной перспективе лечение РТМ способно вызывать такие НР, как тяжелые инфекции [27]. Эти данные дают импульс к длительному мониторингованию безопасности РТМ.

В нашем наблюдении все серьезные НР (20%), включая серьезные инфекции (12%), развились в течение 6 мес после первого курса РТМ, их зависимость от сопутствующего применения цитостатиков не установлена. Интересно, что высокая приверженность лечению пациента в десять раз снижала риск серьезных НР. Согласно данным регистра GRAID [14], большинство клинически значимых инфекций также возникало в течение 7 мес после первой инфузии РТМ, большинство из них были бактериальными. По данным французских исследователей [15], частота серьезных НР составила 28%, включая 15% инфекционных НР, которые привели к летальным исходам у 4 пациентов.

В целом, по данным литературы, частота тяжелых инфекций на фоне лечения РТМ при АНЦА-СВ сопоставима с РА и СКВ [28, 29]. Полагают, что риск инфекционных НР у больных АНЦА-СВ возрастает при сочетании

РТМ с цитостатиками [30, 31] (в первую очередь ЦФ и ММФ). В исследовании RITUXVAS, использовавшем РТМ в сочетании с ЦФ, серьезные НР развились у 42%, серьезные инфекции – у 18% больных [1, 13].

Инфекционные НР иммуносупрессивной терапии традиционно связывают с дефицитом иммуноглобулинов сыворотки. В группе больных с низкой концентрацией IgG нами не отмечалось увеличения частоты серьезных инфекционных НР, что можно объяснить сопутствующим применением ВВИГ у 61% таких пациентов. Наиболее выраженное снижение уровня IgG мы наблюдали через 3 мес после первой инфузии РТМ. В то же время после назначения повторных курсов, в которых использовали редуцированные дозы РТМ, статистически значимое снижение содержания IgG через 3 мес отсутствовало. Интересно, что у пациентов с дефицитом IgG суммарная доза ЦФ не была выше (2,94 г), чем в общей группе (4,25 г), а частота сочетания РТМ с внутривенным введением ЦФ одинакова. Наши результаты могут свидетельствовать о приоритетном влиянии дозы РТМ на развитие вторичного иммунодефицитного состояния.

В представленной нами когорте у 3 (6%) пациентов развилась тяжелая нейтропения (через 3 дня, 1,5 мес и 2 мес после первого курса РТМ), что у двух пациентов сопровождалось фатальной пневмонией. Причина развития поздней отсроченной нейтропении у пациентов, получающих РТМ, не установлена. К возможным механизмам можно отнести изменение созревания гранулоцитов в условиях реконституции В-клеточной линии, цитокиновую дисрегуляцию [11].

Следует отметить, что у больных АНЦА-СВ нейтропения после лечения РТМ развивается несколько чаще, чем при других аутоиммунных заболеваниях. Так, среди 209 пациентов с ревматическими заболеваниями, получавших РТМ [32], поздняя отсроченная нейтропения наиболее часто наблюдалась у больных ГПА (23%), СКВ (20%) и значительно реже при РА (3%), у 6 из 11 больных с нейтропенией развился сепсис, нейтропения ассоциировалась с истощением лимфоцитов ($p=0,002$) и снижением IgM сыворотки крови ($p=0,027$). Еще в одном исследовании [33] среди 8 случаев поздней отсроченной нейтропении, развившейся после лечения РТМ у ревматологических больных, 5 пациентов страдали ГПА. В когорте 66 пациентов, получавших РТМ по поводу различных ревматических заболеваний (27 – АНЦА-СВ, 16 – СКВ, 11 – криоглобулинемия, 7 – РА), тяжелая нейтропения отмечена у 2 (7%) больных с АНЦА-СВ через 3 нед и 4 мес [34].

В настоящее время накапливается клинический опыт, свидетельствующий о возможности возобновления лечения РТМ после разрешения поздней отсроченной нейтропении. Так, при назначении повторных курсов РТМ 6 пациентам (включая больных АНЦА-СВ), перенесшим нейтропению (в среднем через 2 мес), эпизоды нейтропении не повторялись [33].

В то время как ГПА и МПА являются официальными показаниями для применения РТМ, возможности его использования у больных ЭГПА изучены недостаточно. Мы назначали повторные курсы РТМ двум больным ЭГПА, у которых была достигнута полная ремиссия при отсутствии серьезных НР. В литературе присутствуют разрозненные сообщения о применении РТМ в общей сложности у 26 больных с ЭГПА [35–40], во всех случаях отмечалось снижение клинической активности заболевания, уровня СРБ, периферической эозинофилии и была уменьшена до-

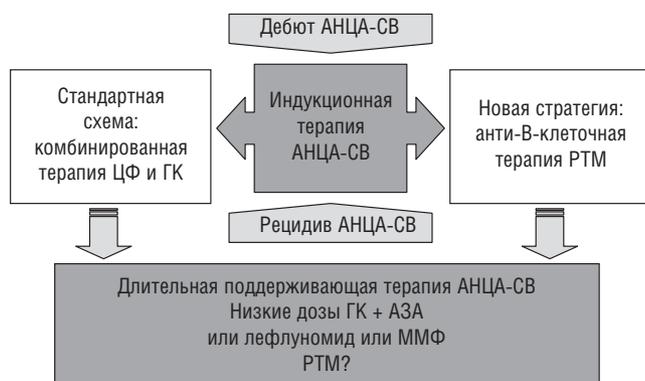


Рис. 9. Схема лечения АНЦА-СВ

за ПЗ, в том числе успешно применяли повторные курсы лечения РТМ при отсутствии серьезных инфекционных осложнений. Вместе с тем сообщалось о развитии тяжелого бронхоспазма после лечения РТМ у одного больного рефрактерным ЭГПА [41].

Поражение ВДП и легких у больных ГПА и ЭГПА медленнее реагировало на лечение РТМ, чем проявления васкулита, и требовало проведения повторных курсов. На этот факт обращали внимание и другие исследователи [17, 42]. В то же время, по данным А. Knight и соавт. [43] назначение поддерживающих курсов РТМ в дозе 2000 мг каждые 6 мес так же хорошо контролировало гранулематозные проявления ГПА, как и явления васкулита. Несомненно, нуждаются в дальнейшем уточнении показания и оптимальные схемы применения РТМ для отдельных вариантов АНЦА-СВ, в том числе с использованием повторных курсов лечения.

Таким образом, РТМ обоснованно занял прочное место в современной схеме индукционной терапии АНЦА-СВ (рис. 9), в первую очередь у больных с рефрактерным течением или наличием противопоказаний для использования ЦФ, и может стать составляющей частью поддерживающего этапа терапии в отдельные периоды заболевания.

Выводы

1. В условиях реальной отечественной клинической практики РТМ проявил высокую эффективность при АНЦА-СВ с хорошим профилем безопасности лечения. У 23 (92%) из 25 больных, наблюдавшихся более 12 мес, была достигнута ремиссия, у 2 (8%) из 25 отмечено стойкое снижение активности АНЦА-СВ.

2. В качестве показаний для назначения РТМ у больных АНЦА-СВ в первую очередь можно рассматривать рефрактерное течение заболевания, высокую кумулятивную дозу ЦФ (>25 г), непереносимость цитостатиков, наличие неблагоприятных прогностических признаков (воз-

раст >65 лет, уровень креатинина >150 мкмоль/л, поражение желудочно-кишечного тракта, кардиомиопатия), поражение органа зрения. Вопросы назначения РТМ необходимо решать в возможно кратчайшие сроки после установления диагноза АНЦА-СВ, до развития необратимого повреждения жизненно-важных органов и систем.

3. Эффективность РТМ возрастала при использовании повторных курсов, при этом отмечено, что положительные результаты могут быть получены при назначении РТМ в редуцированных дозах (500–1000 мг). Назначение повторных курсов в первую очередь потребовалось больным ГПА с поражением легких.

4. Требуется осторожность при сочетании РТМ с цитостатиками (в первую очередь с ЦФ) в связи с опасностью присоединения вторичного иммунодефицитного состояния и инфекционных НР, которые были наиболее частыми из серьезных НР (12%). Большинство тяжелых инфекций развивалось в течение 6 мес после первого курса РТМ. Значительное повышение частоты серьезных НР (60%) и летальных исходов (50%) наблюдалось у пациентов с недостаточной приверженностью лечению. Противопоказано применение РТМ при наличии острых инфекционных заболеваний, инфицировании вирусом гепатита В, значительном снижении содержания в сыворотке крови IgG и нейтропении.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Jones R, Cohen Tervaert J, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211–20. DOI: 10.1056/NEJMoa0909169.
- Stone J, Merkel P, Spiera R, et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221–32. DOI: 10.1056/NEJMoa0909905.
- Luqmani R, Bacon P, Moos R, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM.* 1994;87(11):671–8.
- Hellmich B, Flossman O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(5):605–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.062711Epub> 2006 Dec 14.
- Leavitt RY, Fauci A, Block D, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1101–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780330807>.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11. DOI: 10.1002/art.37715.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1094–100. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780330806>.
- Guillemin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011 Jan;90(1):19–27. DOI: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6.
- Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2012;367(3):214–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1108735>.
- Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. *JAMA.* 2007;298(6):655–69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.6.655>.
- Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-Пресс; 2012. 343 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituksimab]. Moscow: IMA-Press; 2012. 343 p.]
- Specks U, Stone JH; the RAVE-ITN Research Group. Long-term efficacy and safety results of the RAVE trial. *Clin Exp Immunol.* 2011;164:65.
- Jones RB, Walsh M, Jayne DRW, et al. Two-year follow-up results from a randomized trial of RTX versus CyP for ANCA-associated renal vasculitis: RITUXVAS. *Clin Exp Immunol.* 2011;164:57.
- Roll P, Ostermeier E, Haubitz M, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic anti-

- body-associated vasculitides: results from a German registry (GRAID). *J Rheumatol.* 2012;39(11):2153–6. DOI: 10.3899/jrheum.120482. Epub 2012 Sep 15.
15. Charles P, Neel A, Tieulie N, et al. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Mar;53(3):532–9. DOI: 10.1093/rheumatology/ket381. Epub 2013 Nov 26.
 16. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):2156–68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24637>.
 17. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):327–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.153601>.
 18. Visentini M, Ludovisi S, Petrarca A, et al. A phase II, single-arm multicenter study of low-dose rituximab for refractory mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Autoimmun Rev.* 2011;10(11):714–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.04.033>.
 19. Emery P, Mease PJ, Rubbert-Roth A, et al. Retreatment with rituximab based on a treatment-to-target approach provides better disease control than treatment as needed in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective pooled analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2223–32. DOI: 10.1093/rheumatology/ker253. Epub 2011 Sep 16.
 20. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophilcytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3760–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34583>.
 21. Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(8):1394–400. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.08821209>.
 22. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(11):2041–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ket257>.
 23. Kartir-Seba R, Goldbin J, Keoch KA, et al. Rituximab for remission, induction and maintenance in ANCA-associated vasculitis: a single centered 10-year experience in 108 patients. *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl 10:680.
 24. Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Meaux-Ruault N, et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol.* 2012;39(1):125–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110143>.
 25. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13960/65382/65382.pdf>
 26. Gregersen JW, Chaudhry A, Jayne DR. Rituximab for ANCA-associated vasculitis in the setting of severe infection. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(3):207–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009742.2012.739638>.
 27. Van Oers MH, van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 2010;28(17):2853–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5827. Epub 2010 May 3.
 28. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Long-term safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol.* 2010;37(3):558–67. DOI: 10.3899/jrheum.090856. Epub 2010 Jan 28.
 29. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al.; AutoImmunity and Rituximab registry and French Society of Rheumatology. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2625–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27555>.
 30. Wendt M, Gunnarson I, Bratt J, Bruchfeld A. Rituximab in relapsing or refractory ANCA-associated vasculitis: a case series of 16 patients. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(2):116–9. DOI: 10.3109/03009742.2011.620573. Epub 2011 Nov 28.
 31. Pullerits R, Ljevakt M, Vikgren J, Bokarewa M. Off-trial evaluation of the B cell targeting treatment in the refractory cases of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: long-term follow-up from a single centre. *Scand J Immunol.* 2012;76(4):411–20. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2012.02747.x.
 32. Tesfa D, Ajeganova S, Hägglund H, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum.* 2011;63(8):2209–14. DOI: 10.1002/art.30427.
 33. Besada E, Koldingsnes W, Nossent J. Characteristics of late onset neutropenia in rheumatologic patients treated with rituximab: a case review analysis from a single center. *QJM.* 2012;105(6):545–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcs015>.
 34. Мухин НА, Новиков ПИ, Моисеев СВ и др. Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биологических препаратов при различных ревматических заболеваниях – опыт многопрофильного терапевтического стационара. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):138–44. [Mukhin NA, Novikov PI, Moiseev SV, et al. Evaluation of the short-term efficacy and safety of biological agents in different rheumatic diseases: a multidisciplinary therapeutic hospital's experience. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):138–44. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-640>.
 35. Kaushik VV, Reddy HV, Bucknall RC. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(8):1116–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.047308>.
 36. Donvik KK, Omdal R. Churg-Strauss syndrome successfully treated with rituximab. *Rheumatol Int.* 2010;31(1):89–91. DOI: 10.1007/s00296-009-1146-6. Epub 2009 Sep 30.
 37. Saech J, Owczarczyk K, Owczarczyk K, et al. Successful use of rituximab in a patient with Churg-Strauss syndrome and refractory central nervous system involvement. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1254–5. DOI: 10.1136/ard.2009.109850. Epub 2009 Sep 9.
 38. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, et al. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(9):2865–71. DOI: 10.1093/ndt/gfq852. Epub 2011 Feb 16.
 39. Pepper RJ, Fabre MA, Pavesio C, et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(7):1104–5. DOI: 10.1093/rheumatology/ken175. Epub 2008 May 20.
 40. Thiel J, Hässler F, Salzer U, et al. Rituximab in the treatment of refractory or relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R133. DOI: 10.1186/ar4313.
 41. Bouldouyre M-A, Cohen P, Guillevin L. Severe bronchospasm associated with rituximab for refractory Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):606. DOI: 10.1136/ard.2008.093773.
 42. Malm IJ, Mener DJ, Kim J, et al. Otolaryngological progression of granulomatosis with polyangiitis after systemic treatment with rituximab. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Jan;150(1):68–72. DOI: 10.1177/0194599813509784. Epub 2013 Oct 23.
 43. Knight A, Hallenberg H, Baecklund E. Efficacy and safety of rituximab as maintenance therapy for relapsing granulomatosis with polyangiitis – a case series. *Clin Rheumatol.* 2013 Aug 20. DOI:10.1007/s10067-013-2351-y.

Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении

М.Э. Цанян, С.К. Соловьев, А.В. Торгашина,
Е.Н. Александрова, С.Г. Раденска-Лоповок, Е.В. Николаева, Е.Л. Насонов

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia Kashirskoe Shosse, 34A, Moscow, 115522 Russia

Контакты: Мария Эдуардовна Цанян
maridoc@bk.ru

Contacts:
Mariya Tsanyan
maridoc@bk.ru

Поступила 13.12.13

Цель — оценить эффективность и безопасность терапии ритуксимабом (РТМ) при длительном динамическом наблюдении у больных системной красной волчанкой (СКВ), рефрактерной к стандартной терапии. **Материал и методы.** Терапия РТМ была назначена 97 больным СКВ с высокой активностью заболевания и недостаточной эффективностью высоких доз глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков. Медиана [25-й; 75-й перцентили] длительности наблюдения составили 18 [12; 36] мес. Наиболее распространенными клиническими проявлениями СКВ были нефрит (62%), поражение кожи (33%) и нервной системы (22,7%). Клиническая оценка активности СКВ осуществлялась с использованием индекса активности SLEDAI2K. При оценке эффективности терапии использовались такие понятия, как частичный ответ (ЧО), полный ответ (ПО), обострение. Обострение классифицировали как умеренное (УО) и тяжелое (ТО) с помощью индекса обострения СКВ (SFI).

Результаты. Сразу после терапии РТМ депляция В-клеток определялась у 78% больных СКВ. В течение 6 лет наблюдения эффект терапии РТМ получен у 84% больных после повторных курсов РТМ (ПО — 56%, ЧО — 28%). В общей сложности обострения наблюдались у 24 (24,7%) больных, медиана промежутка от введения РТМ до обострения составила 12 [12; 24] мес. При многолетнем динамическом наблюдении отмечались снижение индекса SLEDAI2K, нормализация лабораторных показателей и снижение суточной дозы ГК. Большинство больных как первый, так и повторные курсы терапии РТМ переносили хорошо.

Заключение. По результатам многолетнего динамического наблюдения терапия РТМ является высокоэффективным методом лечения больных СКВ с неэффективностью ранее проводимой стандартной терапии ГК и цитостатиками. Отмечалась хорошая переносимость терапии РТМ, не выявлено повышения риска инфекционных осложнений или нежелательных реакций.

Ключевые слова: системная красная волчанка; ритуксимаб; длительное наблюдение; В-клетки; депляция.

Для ссылки: Цанян МЭ, Соловьев СК, Торгашина АВ и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):159–168.

RITUXIMAB TREATMENT EFFICACY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS REFRACTORY TO STANDARD THERAPY IN THE LONG-TERM FOLLOW-UP

M.E. Tsanyan, S.K. Soloviev, A.V. Torgashina, E.N. Aleksandrova, S.G. Radenska-Lopovok, E.V. Nikolaeva, E.L. Nasonov

Objective. To evaluate the efficacy and safety of rituximab (RTM) treatment in the long-term follow-up of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) refractory to standard therapy.

Material and methods. RTM therapy was prescribed to 97 SLE patients with high disease activity and insufficient efficacy of using high doses of glucocorticoids (GC) and cytostatics. The median follow-up time (25th; 75th percentiles) was 18 [12; 36] months. The most common clinical manifestations of SLE included nephritis (62%), skin lesion (33%), and lesion of the nervous system (22.7%). The clinical assessment of the SLE activity was carried out using the SLEDAI-2K activity index. In assessing the therapy efficacy, the following concepts were used: the partial response (PR), complete response (CR), and flare. Flare was classified as moderate (MF) and severe (SF) using the SLE flare index (SFI).

Results. Immediately after RTM therapy, depletion of B-cells was determined in 78% of the patients with SLE.

During the 6-year follow-up, the effect of RTM therapy was achieved in 84% of the patients after repeated courses of RTM (CR — 56%, PR — 28%). In total, flares were observed in 24 (24.7%) patients; the median interval from RTM administration to flare was 12 [12; 24] months. In the long-term follow-up, the decline in the SLEDAI-2K index, normalization of laboratory test values, and the decrease in the daily GC dose were noted. Most patients tolerated well both the first and repeated courses of RTM therapy.

Conclusion. According to the results of the long-term follow-up, RTM therapy is a highly effective method to treat SLE patients with the ineffectiveness of previously conducted standard therapy with GC and cytostatics. Good tolerance of RTM treatment has been noted; no increase in risk of infectious complications or adverse reactions has been found.

Keywords: systemic lupus erythematosus; rituximab; long-term follow-up; B-cells; depletion.

Reference: Tsanyan ME, Soloviev SK, Torgashina AV, et al. Rituximab treatment efficacy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy in the long-term follow-up. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):159–168.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-159-168>

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется потерей толерантности к ядерным антигенам, нарушением актива-

ции Т- и В-лимфоцитов с последующей поликлональной активацией циркулирующих В-лимфоцитов, продуцирующих аутореактивные аутоантитела, формированием иммунных

комплексов, которые приводят к повреждению различных тканей и органов [1]. Клинические проявления СКВ разнообразны, течение характеризуется наличием ремиссий и обострений [2]. За последние десятилетия выживаемость больных СКВ значительно увеличилась. Если в начале 50-х годов прошлого века пятилетняя выживаемость при СКВ составляла <50%, то за последние десятилетия она увеличилась до 90%, 20-летняя – до 80% [3–6]. Однако смертность при СКВ по-прежнему значительно выше, чем в популяции [7]. Инфекции и высокая активность СКВ являются основными причинами летального исхода [8].

В-клетки играют ключевую роль в патогенезе СКВ, осуществляя в результате поликлональной активации выработку антител к собственным антигенам [9]. Перспективным средством фармакотерапии СКВ является препарат ритуксимаб (РТМ, мабтера), представляющий собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток. РТМ вызывает деплецию различных субпопуляций В-клеток, играющих важную роль в патогенезе СКВ [10, 11]. РТМ используется в лечении рефрактерной СКВ более 10 лет [12–14]. В ряде неконтролируемых исследований продемонстрирована эффективность терапии РТМ у больных СКВ с рецидивирующим течением и рефрактерностью к стандартной терапии глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками [15–21]. Однако в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РКИ) EXPLORER и LUNAR значимого различия ответа в группах больных, получающих РТМ и плацебо (ПЛ), не обнаружено [22, 23].

В исследование LUNAR были включены 144 больных с волчаночным нефритом (ВН), в том числе 54% с дебютом и 46% – с длительным течением ВН. 72 больных получили РТМ в дозе 1000 мг в 1, 15, 168, 182-й дни исследования в комбинации с микофенолатом мофетилом (ММФ) около 3 г/сут продолжительностью до 52 нед. Стартовая доза ГК составляла 0,75 мг/кг в сутки. Другая половина больных получила идентичную терапию, исключая РТМ. Все пациенты принимали противомаларийные препараты. На 52-й неделе исследования в группе РТМ полный ответ (ПО) получен у 26,4% больных, в группе ПЛ – у 30,6%, частичный ответ (ЧО) – соответственно у 30,6 и 15,3%. В целом в группе РТМ ответ на терапию получен у 57%, в группе ПЛ – у 45,9% больных. При этом в группе РТМ отмечено статистически достоверное улучшение иммунологических показателей: снижение содержания антител к двуспиральной ДНК (а-дсДНК; $p=0,007$), повышение уровней С3- ($p=0,03$) и С4- ($p=0,02$) компонентов комплемента. Отмечено также более быстрое снижение дозы ГК в группе РТМ на 16–52-й неделе по сравнению с группой ПЛ [23]. Различия между данными открытых неконтролируемых исследований, международных регистров и исследованием LUNAR можно объяснить слишком коротким сроком наблюдения, назначением высоких доз ГК и ММФ в основной и контрольной группах, высокой долей темнокожих в популяции, в то время как в открытые исследования включались больные с рефрактерностью к стандартной терапии [24].

В исследование EXPLORER были включены 257 больных с экстраренальными проявлениями со средней и высокой степенью активности заболевания. Пациенты, включенные в исследование, продолжали получать иммуносуппрессанты: азатиоприн (АЗА), ММФ, метотрексат (МТ), высокие дозы ГК. 88 больных получали ПЛ, 169 –

РТМ в 1, 15, 168, 182-й дни исследования. Эффект терапии оценивался по индексу BILAG каждые 4 нед в течение 52 нед. Не обнаружено различий эффективности и безопасности терапии между группами РТМ и ПЛ. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе РТМ отмечены более выраженное снижение концентрации а-дсДНК и повышение уровня С3- и С4-компонентов комплемента по сравнению с группой ПЛ [22, 23].

В последние годы в ряде публикаций обсуждаются отдаленные результаты применения РТМ и эффективность повторных курсов РТМ у больных СКВ, рефрактерной к стандартной терапии ГК и иммуносуппрессантами. F. Catapano и соавт. [25] наблюдали 31 больного с рефрактерным к терапии и рецидивирующим течением СКВ в течение 30 мес после проведения терапии РТМ, у 11 из них ведущим клиническим проявлением был ВН. Повторные курсы терапии РТМ проводились 14 пациентам. В результате у 27 (87%) больных получен ответ на терапию РТМ (ПО – 17, ЧО – 10). Обострение СКВ наблюдалось у 18 (67%) из них в среднем через 11 мес. У 10 из 11 больных ВН наблюдался ответ на РТМ (ПО – 4, ЧО – 6). Клинико-лабораторное улучшение сопровождалось снижением суточной дозы ГК. Инфузионные реакции отмечались у 58%, инфекции – у 26% больных.

Несмотря на многочисленные сообщения о применении РТМ при СКВ, в литературе мало данных о длительном динамическом наблюдении больных после проведения такого лечения.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность терапии РТМ при длительном динамическом наблюдении у больных с рефрактерной к стандартной терапии СКВ.

Материал и методы

В исследование было включено 97 больных рефрактерной к стандартной терапии СКВ (табл. 1). Из них 9 (9,3%) мужчин и 88 (90,7%) женщин, медиана возраста 27 [21,5; 37,5] лет. Продолжительность заболевания варьировала от 4 до 444 мес. Преобладали больные с подострым по началу (41,2%) и хроническим (32%) течением заболевания. Острое течение СКВ наблюдалось у 26,8% больных [26]. В большинстве случаев (71,1%) активность заболевания соответствовала III степени по классификации В.А. Насоновой [26, 27], а по шкале SLEDAI2K медиана активности составила 18 [10; 23] баллов. Наиболее распространенными клиническими проявлениями СКВ были нефрит (62%) и кожный синдром (33%). Поражение центральной и периферической нервной системы встречалось у 22,7% больных. Основными проявлениями патологии опорно-двигательного аппарата были артралгии, артрит (12,4%) и миозит (4,1%). Изъязвления слизистых оболочек полости рта и носа встречались в 23,7% случаев. Лейкопения, обусловленная активностью заболевания, наблюдалась в 15 случаях, тромбоцитопения – в 9. Практически у всех пациентов выявлялась высокая иммунологическая активность: в 100% определялся антитуклеарный фактор (АНФ Нер2), у 78,3% больных обнаружен высокий уровень а-дсДНК (63,4 [26; 200] Ед/мл). У 79 из 97 больных показанием для назначения РТМ была неэффективность предшествующей терапии ГК и цитостатиками. Высокие дозы ГК ранее получали 37%, ЦФ – 87% больных, ПТ ГК – 13% больных.

Полная доза препарата на курс терапии составляла 4 инфузии по 375 мг/м², что на практике в большинстве

случаев эквивалентно суммарной дозе 2000 мг (табл. 2). РТМ вводился по 2000 мг 49 больным, из них 4 еженедельных инфузии по 500 мг получили 29 пациентов, 2 инфузии по 1000 мг – 20 больных. Остальные по различным причинам получили неполную дозу РТМ. Каждое введение РТМ сопровождалось премедикацией метипредом (МП). В 35 случаях введение РТМ было синхронизировано с ПТ ГК и ЦФ. За время наблюдения с 2006 по 2012 г. один курс терапии РТМ получили 59 (60,8%), два курса – 17 (17,6%), три курса – 14 (14,4%), четыре курса – 6 (6,2%) и пять курсов РТМ – одна больная.

Клиническую оценку активности СКВ осуществляли с использованием индекса SLEDAI2K [28]. Для характеристики эффективности терапии использовались такие понятия, как ЧО, ПО, обострение. ЧО – снижение индекса

Таблица 1 Характеристика больных СКВ

Показатель	Значение
Возраст, годы Ме [25-й; 75-й перцентили]	27 [21,5; 37,5]
Пол, мужчины/женщины, n (%)	9 (9,3) / 88 (90,7)
Длительность заболевания мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	48 [18; 84]
SLEDAI2K, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18 [10; 23]
Активность, n (%):	
II	28 (28,9)
III	69 (71,1)
Течение заболевания, n (%):	
острое	26 (26,8)
подострое	40 (41,2)
хроническое	31 (32)
Клинические проявления, n(%):	
поражение кожи	32 (33)
поражение слизистых оболочек	23 (23,7)
ВН	60 (62)
нейролюпус	22 (22,7)
поражение суставов	12 (12,4)
васкулит	20 (20,6)
Гематологические нарушения, n (%):	
анемия (Hb<120 г/л)	57 (58,8)
лейкопения (<3•10 ⁹ /л)	15 (15,5)
тромбоцитопения (<100•10 ⁹ /л)	9 (9,3)
Иммунологические нарушения:	
повышенные концентрации а-дсДНК, %	78,3
концентрация а-дсДНК, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	63,4 [24,6; 200,0]
гипокомплементемия, n (%):	
дефицит С3 (0,5–0,9 г/л)	60 (61,8)
дефицит С4 (0,1–0,4 г/л)	37 (38,1)
дефицит С3 и С4	32 (33)
С3-компонент комплемента, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,73 [0,54; 1,05]
С4-компонент комплемента, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,12 [0,07; 0,17]
повышение концентрации АНА, %	100
Предшествующая терапия, n (%):	
ГК >40 мг/сут	79 (81,4)
ПТ ГК и ЦФ	29 (36,7)
ПТ ГК	69 (87,3)
АЗА	13 (16,5)
АЗА	5 (6,3)
противомаларийные препараты	11 (13,9)
ММФ	11 (13,9)
ВВИГ	7 (8,9)
синхронная интенсивная терапия	8 (10,1)

Примечание. ПТ – пульс-терапия, ЦФ – циклофосфан, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, Hb – гемоглобин.

SLEDAI2K более чем на 3 балла, снижение дозы ГК более чем на 25% от исходной; ПО – снижение SLEDAI2K <3 баллов, доза ГК <0,1 мг/кг (4–6 мг/сут), отмена цитостатиков [29, 30]. Обострение классифицировали как умеренное (УО) или тяжелое (ТО) с помощью индекса обострения СКВ (SFI) [31].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США), включая методы параметрического и непараметрического анализа.

Результаты

Больные, включенные в исследование, наблюдались в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН каждые полгода в течение 6 лет (табл. 3). За время наблюдения 6 пациенток забеременели, беременность протекала без осложнений и обострений основного заболевания, родились здоровые дети. Отметим, что одна больная родила троих детей после проведения всего одного курса РТМ.

В течение 6 лет наблюдения зафиксировано 7 летальных исходов, 5 из которых наблюдались в течение первого месяца от начала терапии РТМ, один – через 6 мес, одна больная переведена на гемодиализ (ГД) и скончалась спустя 10 мес в результате прогрессирования почечной недостаточности. У 5 погибших больных ведущим клиническим проявлением был ВН с прогрессирующей уреимией.

До начала терапии медиана содержания В-лимфоцитов в периферической крови составила 7,0 [3,7; 11,8] %. Деплецией В-лимфоцитов считали снижение их количества ниже 0,5%. После проведения терапии РТМ в общей

Таблица 2 Схема первого курса терапии РТМ

Режим дозирования РТМ	Число больных	
	n	%
РТМ 2000 мг:	49	50,5
по 500 мг 4 инфузии	29	
по 1000 мг 2 инфузии	20	
РТМ 1000 мг:	37	38,2
по 500 мг 2 инфузии	28	
по 1000 мг 1 инфузия	8	
по 250 мг 4 инфузии	1	
РТМ 500 мг 3 инфузии	4	4,1
РТМ 500 мг 1 инфузия	7	7,2

Таблица 3 Длительность наблюдения 90 больных СКВ, получивших не менее одного курса РТМ

Длительность наблюдения, годы	Число больных	
	n	%
0,5	81	90,0
1	83	92,2
1,5	50	55,6
2	37	41,1
2,5	33	36,7
3	29	32,2
3,5	23	25,6
4	19	21,1
4,5	10	11,1
5	8	8,9
5,5	8	8,9
6	7	7,8

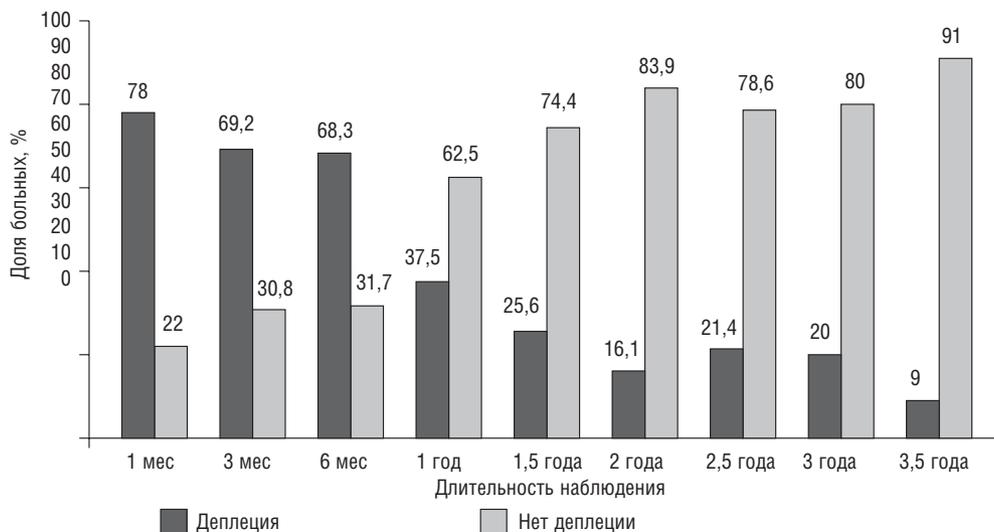


Рис. 1. Наличие деплеции у больных СКВ, получающих терапию РТМ

группе больных отмечено достоверное снижение количества В-лимфоцитов через 1, 3, 6 и 12 мес ($p < 0,0001$). Сразу после введения РТМ медиана концентрации В-клеток составила 0,1 [0,092; 0,4] %, деплегия определялась у 78% (рис. 1), неполная деплегия (снижение количества В-лимфоцитов, но не ниже 0,5%) – у 12 (13%), раннее (в течение 3 мес) восстановление числа В-лимфоцитов наблюдалось у 16 (17%) больных. При длительном динамическом наблюдении в течение 3,5 года на фоне повторных курсов РТМ отмечено достоверное снижение числа В-лимфоцитов ($p < 0,01$; рис. 2). Медиана срока восстановления В-клеток периферической крови после проведения первого курса РТМ составила 6 [6; 12] мес, после второго курса – 12 [6; 12] мес. Следует отметить, что через год после проведения терапии РТМ в группе из 35 больных с полной деплецией В-лимфоцитов ПО встречалась достоверно чаще, чем в группе из 20 больных, у которых наблюдалось восстановление В-клеток (65,7 и 30% соответственно; $p = 0,03$).

Обострения чаще наблюдались на сроках наблюдения 1 и 2 года. За весь период наблюдения обострения выявлялись у 24 (24,7%) больных, медиана промежутка от введения РТМ до обострения 12 [12; 24] мес. Медиана срока до восстановления числа В-лимфоцитов после первого курса РТМ у данной группы больных составила 6 [3; 12] мес, в трех случаях так и не удалось получить деплеции, а в четырех в течение всего периода наблюдения сохранялась деплегия В-лимфоцитов. В 17,5% случаев обострения были у больных с ВН (медиана срока обострения 12 [12; 24] мес), а в 7,2% – у больных с внепочечными проявлениями СКВ (медиана срока обострения 18 [6; 48] мес). ПО достоверно чаще наблюдался на фоне повторных курсов РТМ ($n = 38$), чем при проведении всего одного курса лечения ($n = 59$; $p = 0,05$). В целом, в течение 3,5 года наблюдения терапия РТМ оказалась эффективной у 82% больных (ПО – 55%, ЧО – 27%), неэффективной (НЭ) наблюдалась у 11% больных, летальный исход (ЛИ) – у 7% больных (рис. 3).

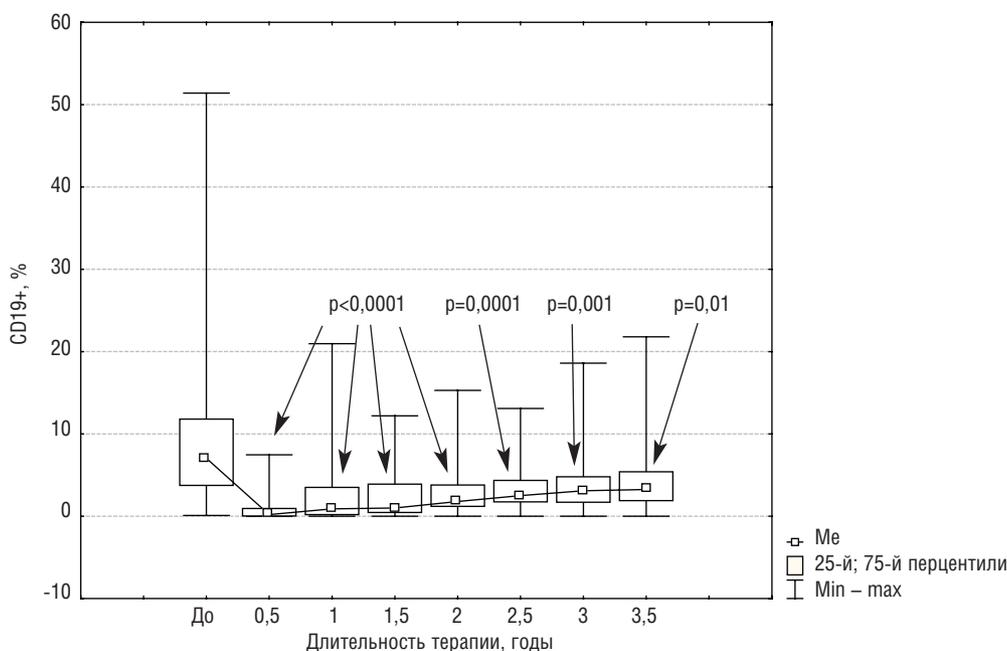


Рис. 2. Динамика числа CD19+ В-лимфоцитов на фоне терапии РТМ

Сразу после окончания первого курса РТМ в группе больных с ВН ЧО по индексу SLEDAI2K наблюдался достоверно чаще, чем в группе с экстраренальными проявлениями СКВ ($p=0,02$). За период длительного наблюдения у больных с внепочечными проявлениями СКВ ПО наблюдался чаще, чем при наличии ВН (65 и 50% соответственно). ЧО, НЭ и обострения после повторных курсов РТМ несколько чаще встречались в группе больных с ВН, чем в группе с внепочечными проявлениями СКВ (34 и 24%, 12 и 5,5%, 17,5 и 7,2% соответственно), однако эти различия статистически недостоверны.

До начала анти-В-клеточной терапии медиана индекса активности SLEDAI2K составила 18 [10; 23] баллов. Ее достоверное снижение до 10 [5; 16] баллов зафиксировано через 1 мес после начала терапии РТМ ($p=0,000001$). Достигнутое улучшение сохранялось через 1 год и 3,5 года (рис. 4). Через 3,5 года SLEDAI2K составил 2 [0; 4] балла.

Уменьшение активности СКВ сопровождалось снижением суточной дозы ГК. До начала терапии РТМ ее медиана составила 30 [15; 40] мг/сут. Сразу после введения РТМ у 13 больных начато медленное снижение дозы ГК, у 7 больных в связи с недостаточной эффективностью проводимой терапии увеличена доза ГК, и 5 больным проведена ПТ ГК. Статистически достоверное снижение дозы ГК отмечено сразу после окончания первого курса терапии РТМ и при длительном наблюдении в течение 3,5 года (рис. 5).

Влияние терапии ритуксимабом на иммунологические показатели активности системной красной волчанки. До начала терапии РТМ повышение уровня а-дсДНК в сыворотке было обнаружено у 78% больных СКВ, его Ме составила 63,4 [24,6; 200,0] Ед/мл. Уже через 1 мес после начала терапии РТМ отмечено статистически достоверное снижение этого показателя до 35,9 [16,0; 73,5] Ед/мл ($p<0,002$), которое сохранялось через 1 год и 3,5 года (рис. 6).

До начала терапии РТМ у 97 больных медиана уровня С3 составила 0,73 [0,54; 1,05] г/л, С4 – 0,12 [0,07; 0,17] г/л. Дефицит С3-компонента комплемента отмечен у 60 (61,8%), С4 – у 37 (38,1%), одновременное снижение С3 и С4 – у 32 (33%) больных. Терапия РТМ привела к статисти-

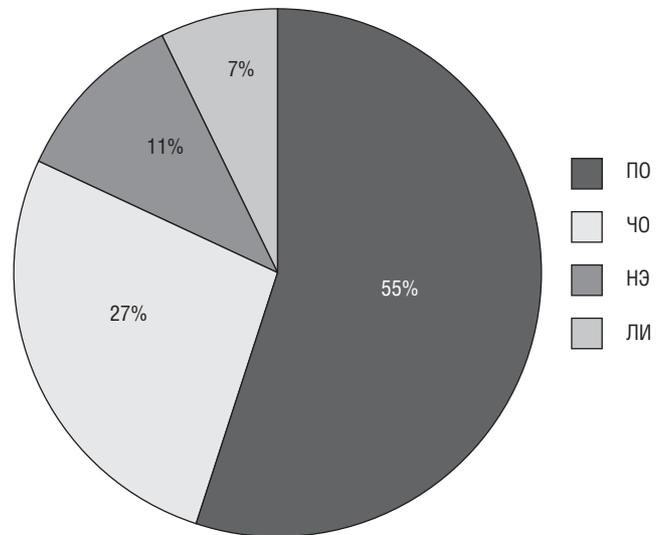


Рис. 3. Эффективность терапии РТМ у больных СКВ в течение 3,5 года наблюдения

стически значимому повышению концентраций С3- и С4-компонентов комплемента уже через 1 мес после ее начала. Нормальные значения компонентов комплемента сохранялись в течение всего периода длительного динамического наблюдения (рис. 7, 8).

На фоне терапии РТМ отмечено достоверное снижение концентраций IgG и IgA в течение 6 мес, IgM – в течение года наблюдения. Однако эти показатели оставались в пределах нормальных значений. Через 3,5 года после лечения РТМ отмечено статистически достоверное повышение концентраций IgM ($p=0,015$) и IgA ($p=0,05$). У 24 больных отмечалась изначально низкая концентрация, которая через 6 мес после терапии РТМ существенно не менялась, но через год достоверно увеличилась, и ее Ме составила 8,6 [6,6; 11,7] г/л ($p=0,006$).

Неблагоприятные реакции. Большинство больных как первый, так и повторные курсы терапии РТМ переносили

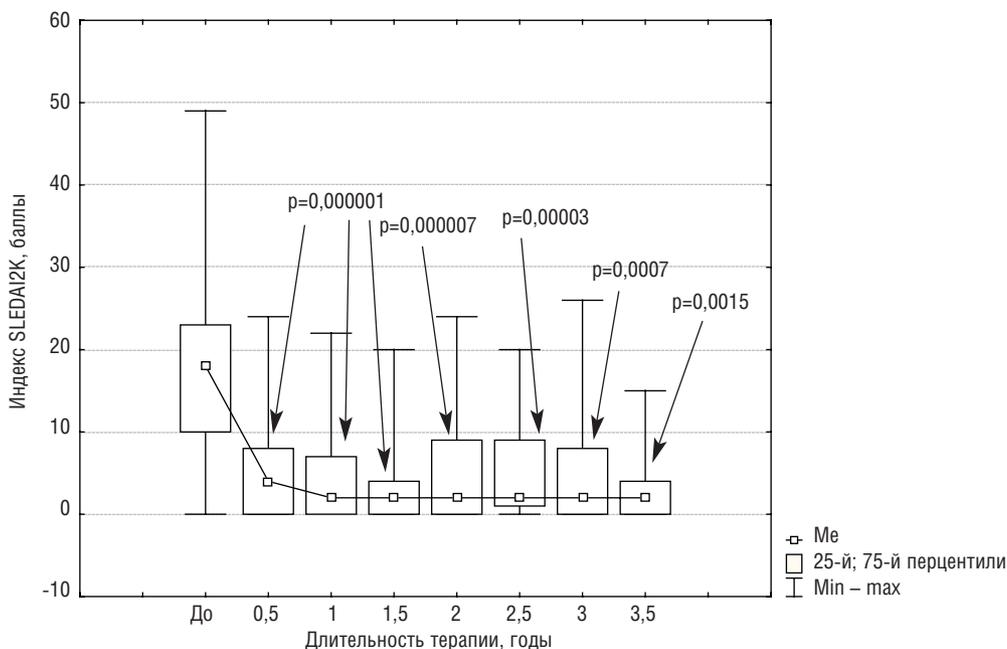


Рис. 4. Динамика индекса SLEDAI2K в общей группе больных на фоне терапии

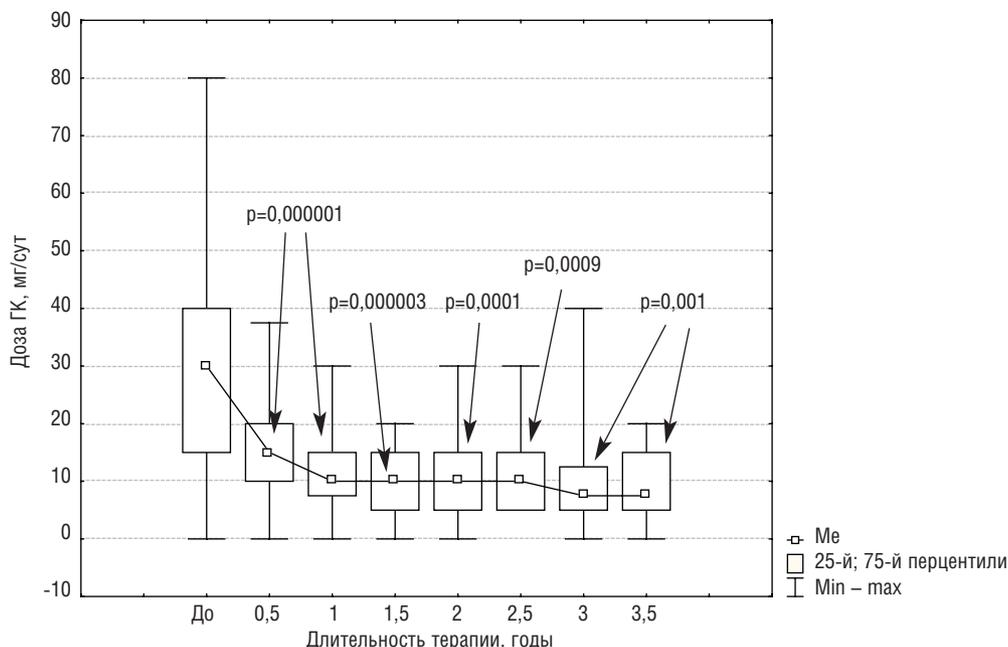


Рис. 5. Динамика суточной дозы ГК на фоне терапии РТМ

хорошо. Курс лечения не был завершён в результате неблагоприятных реакций (НР) у 7 больных, у 5 из них — из-за развития инфекций. На разных сроках наблюдения инфекционные осложнения наблюдались в 29 случаях, пять из них, как уже указано выше, были тяжёлыми и потребовали прерывания курса терапии РТМ. Во всех пяти случаях у больных была высокая активность СКВ. У четверых из этих пациентов отмечалась пневмония, у одного — обострение хронического пиелонефрита. Последней больной назначен ММФ по 1 г/сут, и в течение 2 лет наблюдения отмечался ПО на терапию.

У двух больных курс терапии не был завершён в результате развития неинфекционных НР: в одном случае во время проведения третьей инфузии второго курса РТМ появилась крапивница, которая купировалась после сниже-

ния скорости введения РТМ и внутримышечной инъекции супрастина. Однако после возобновления введения РТМ высыпания появились вновь и носили генерализованный характер. Их удалось купировать после внутривенного введения ГК. Третья инфузия РТМ была завершена, от четвертой было решено отказаться. Третий курс терапии РТМ у данной больной проведен после 2,5 года немедикаментозной ремиссии в связи с обострением. Через 5 дней после инфузии 500 мг РТМ с премедикацией метипредом 500 мг у пациентки появились высыпания по типу крапивницы на коже верхних конечностей и туловища, которые купировались после внутривенного введения ГК. От второй инфузии РТМ было решено воздержаться. На данном этапе наблюдения полной деплеции В-клеток добиться не удалось (CD19+ 1,4%), однако у больной получен ПО на терапию.

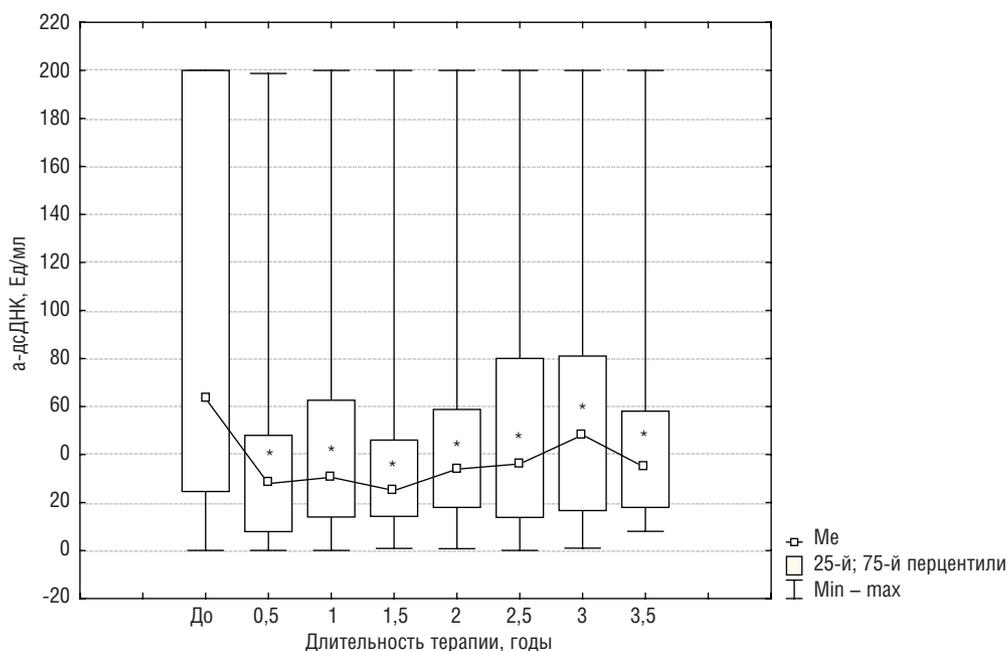


Рис. 6. Динамика а-дсДНК в общей группе больных на фоне терапии РТМ (* $p < 0,0003$)

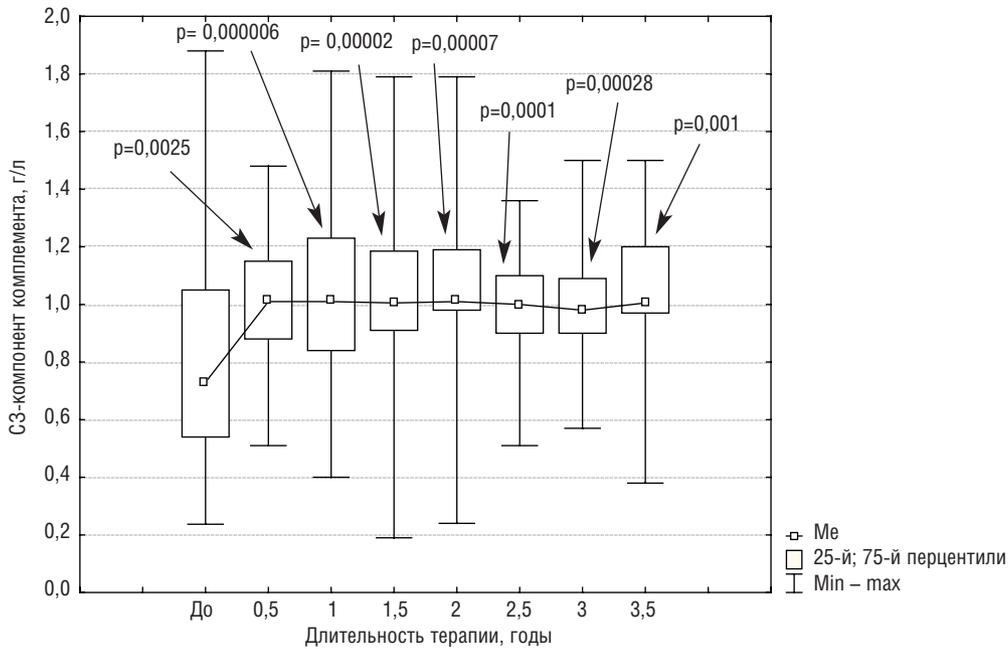


Рис. 7. Динамика С3-компонента комплемента на фоне терапии РТМ

У второй больной не был завершен второй курс РТМ, так как уже в начале введения 500 мг РТМ у нее появилось чувство нехватки воздуха, удушье, которое сопровождалось снижением АД до 80/50 мм рт. ст, хрипами в легких, падением сатурации кислорода до 85%. Введение препарата было прекращено, проводились реанимационные мероприятия. В дальнейшем появилась генерализованная сыпь, развился артрит. Второй курс РТМ проведен через 7 мес после первого курса; пациентка перенесла его хорошо, НР не наблюдалось.

Всего НР наблюдались у 18 (18,6%) из 97 больных, получавших РТМ (табл. 4). Наиболее часто встречались инфузионные реакции в виде кожного зуда, раздражения глотки и уртикарных высыпаний (27,7%). Они купировались либо после приостановления инфузии, либо после

снижения скорости введения РТМ и внутримышечного введения супрастина. Гриппоподобный синдром наблюдался у 4 больных. Он проявлялся лихорадкой, артралгиями, миалгиями, возникал через несколько дней после второй инфузии. Геморрагические высыпания на коже кистей, единичные – на туловище появились у одной пациентки после второго курса РТМ. Симптомы купировались после проведения ПТ ГК (рис. 9).

Обсуждение

По данным международных регистров и неконтролируемых исследований, продемонстрирована эффективность РТМ у больных СКВ, резистентной к стандартной терапии. Несмотря на растущий опыт применения РТМ при СКВ, в литературе мало данных о длительном наблю-

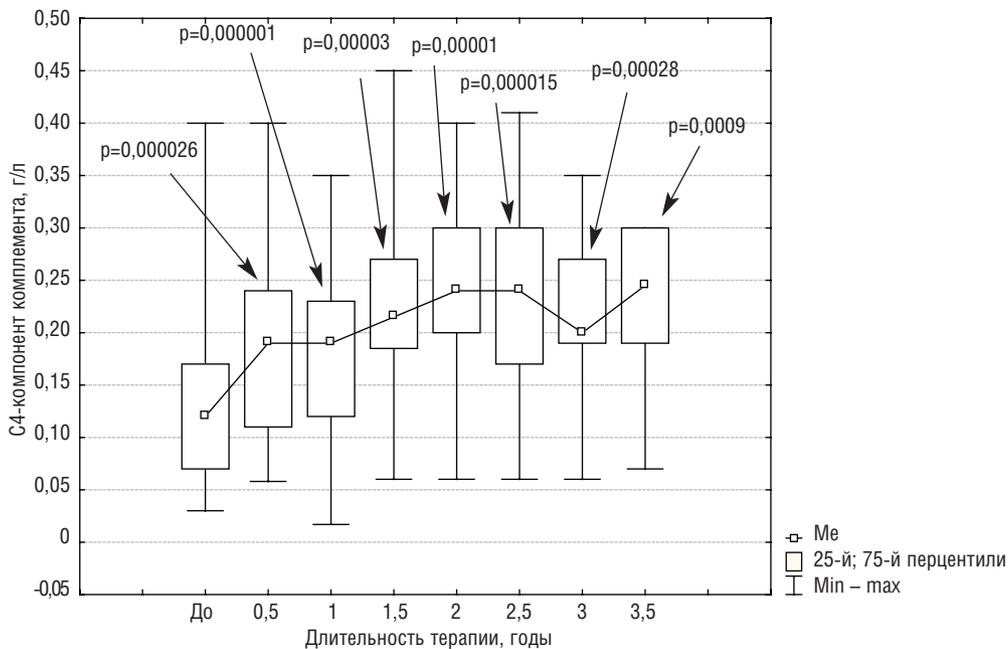


Рис. 8. Динамика С4-компонента комплемента на фоне терапии РТМ

Таблица 4 НР на фоне терапии РТМ (n=18)

НР	Число больных	
	п	%
Инфузионные реакции	5	27,7
Гриппоподобный синдром	3	16,7
Гриппоподобный синдром + тромбоцитопения	1	5,6
Тромбоцитопения	1	5,6
Бронхоспазм, артрит, крапивница	2	11
Крапивница	2	11
Крапивница, артриты	1	5,6
Геморрагические высыпания	2	11
Тендинит	1	5,6

дении больных после проведения терапии РТМ. В нашем исследовании РТМ получили 97 больных с рефрактерной к стандартной терапии ГК и цитостатиками СКВ. Медиана длительности наблюдения составила 18 [12; 36] мес. В связи с отсутствием стандартизованного метода применения РТМ у больных СКВ в нашем исследовании использовались различные терапевтические схемы. Наиболее часто РТМ вводился как при лимфомах: 4 еженедельные инфузии по 375 мг/м² РТМ [32], – или как при ревма-

тоидном артрите: две инфузии РТМ по 1000 мг с интервалом в 2 нед [33].

По нашим данным, при длительном динамическом наблюдении повторные курсы РТМ показали высокую эффективность у больных с рецидивирующим течением СКВ, рефрактерной к проводимой стандартной терапии ГК и цитостатиками. В течение 6 лет наблюдения эффект терапии РТМ получен у 84% больных после повторных курсов РТМ. Данные международных регистров Германии (GRAID), Франции (AIR) и Испании (LESIMAB), а также проведенные многочисленные неконтролируемые исследования подтверждают эффективность и безопасность применения РТМ у больных с рефрактерной к стандартной терапии СКВ [34–36].

Как показало наше исследование, после повторных курсов РТМ ПО наблюдается достоверно чаще, чем после одного курса лечения ($p=0,05$). В общей сложности обострения наблюдались у 24 (24,7%) больных. Ме промежуток до обострения составляла 12 [12; 24] мес после проведения терапии РТМ. Медиана срока восстановления числа В-лимфоцитов после первого курса РТМ у данной группы больных 6 [3; 12] мес. Сходные данные получены в исследовании К.Г. Smith и соавт. [37], которые зафиксировали обострение у 11 больных в среднем через 12 мес после лечения. У всех пациентов с обострением наблюдалось восстановление числа В-клеток периферической крови, кро-

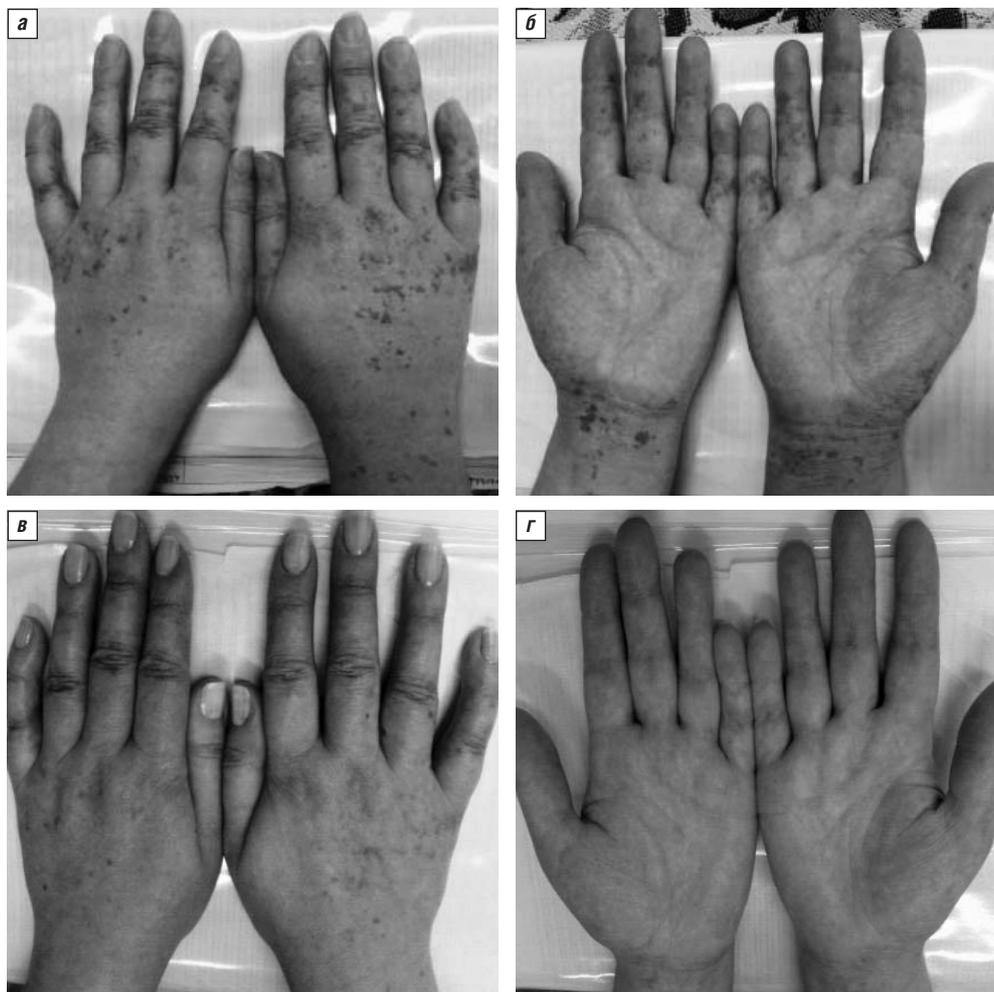


Рис. 9. Геморрагические высыпания на коже кистей после проведения второго курса терапии РТМ: а и б – после окончания второго курса РТМ, в и г – после проведения ПТ ГК

ме одной больной, у которой В-клетки не обнаруживались даже до начала терапии РТМ. Медиана периода между восстановлением В-клеток и первым обострением СКВ составила 6 [2; 26] мес.

Отмечено достоверное снижение индекса SLEDAI2K, которое сохранялось в течение 3,5 года. Снижение индекса SLEDAI2K на фоне терапии РТМ отмечено также в ряде других исследований [38, 39]. Уже к 3-му месяцу наблюдения отмечено достоверное уменьшение суточной дозы ГК, которое сохранялось в течение 3,5 года наблюдения. В исследовании М. Gottenberg и соавт. [40] наблюдалось достоверное снижение средней суточной дозы ГК с 27 до 8 мг/сут ($p=0,01$) через 10 мес после проведения терапии РТМ. Сходные данные описаны У. Така и соавт. [21].

При длительном динамическом наблюдении в течение 3,5 года отмечалось снижение концентрации а-дсДНК и повышение уровня С3- и С4-компонентов комплемента. Сходные данные получены и в других исследованиях [41, 42]. Также отмечено снижение концентрации иммуноглобулинов, однако эти показатели оставались в пределах нормальных значений. Кроме того, у 24 больных с изначально низкой концентрацией IgG на фоне терапии РТМ дальнейшего ее снижения не отмечено, а через год после лечения она существенно повысилась ($p=0,006$). В ряде исследований продемонстрировано, что терапия РТМ приводит к изменению концентрации различных аутоантител, но не влияет на уровень иммуноглобулинов крови [43–45]. Предположительно это результат неполного удаления В-лимфоцитов из центральных лимфоидных органов и продолжения синтеза антител длительноживущими плазматическими клетками в костном мозге.

Большинство наших больных как первый, так и повторные курсы РТМ переносили хорошо. В мультицентровом испанском регистре LESIMAB наблюдались 22 инфекционных НР и 9,3 инфузионных реакции на 100 пациенто-лет. Наиболее часто встречались инфекции дыхательных путей (3,7 на 100 пациенто-лет), включая пневмонии (3,2 на 100 пациенто-лет), а также herpes zoster (3,2 на 100 пациенто-лет) и инфекции мочевого тракта (2,3 на 100 пациенто-лет), включая пиелонефрит (1,4 на 100 пациенто-лет) [34].

ЛИТЕРАТУРА

1. Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2344–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22665>.
2. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2007;369(9561):587–96. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60279-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60279-7).
3. Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis.* 1955;1(1):12–32. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(55\)90018-7](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(55)90018-7).
4. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(5):299–308. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000091181.93122.55>.
5. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2006;119(8):700–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.11.034>.
6. Heller T, Ahmed M, Siddiqi A, et al. Systemic lupus erythemato-

В нашем исследовании наиболее часто встречающимися инфекционными НР были инфекции дыхательных путей (у 7,2% в общей группе больных и у 24% в группе с инфекционными НР), инфекции мочевых путей (у 5,1% в общей группе больных и у 17,4% в группе с инфекционными НР), простудные заболевания (у 4,1% в общей группе и у 13,8% в группе с инфекционными НР), herpes zoster (у 3% в общей группе и у 10,3% в группе с инфекционными НР), абсцесс мягких тканей и гидраденит (у 2,1% в общей группе и у 7% в группе с инфекционными НР), редко встречались аспергиллез, разноцветный лишай, фурункулез.

Наиболее часто из НР встречались инфузионные реакции (у 5,1% в общей группе больных и у 27,7% в группе больных с НР), гриппоподобный синдром (у 3,1% в общей группе больных и у 16,7% в группе больных с НР). Реже наблюдались бронхоспазм, геморрагические высыпания, крапивница, тендинит. В исследовании Ф. Сатарапо и соавт. [25] инфузионные реакции наблюдались у 58% больных, а инфекционные НР – у 26% больных.

Таким образом, по результатам многолетнего динамического наблюдения, терапия РТМ является высокоэффективным методом лечения больных СКВ с рефрактерностью к ранее проводимой стандартной терапии ГК и цитостатиками. Введение РТМ приводит к достаточно быстрому и длительному снижению активности у 82% больных СКВ, что сопровождалось стойким снижением уровня а-дсДНК, нормализацией содержания компонентов комплемента, деплецией В-лимфоцитов и существенным снижением суточной дозы ГК. Отмечалась хорошая переносимость терапии РТМ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

7. Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2344–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307081112>.
8. Eder L, Urowitz MB, Gladman DD. Damage in lupus patients – what have we learned so far? *Lupus.* 2013;22(12):1225–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203313492872>.
9. Mok CC, Kwok CL, Ho LY, et al. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum.* 2011;63(5):1182–9. DOI: [10.1002/art.30277](http://dx.doi.org/10.1002/art.30277).
10. Odendahl M, Jacobi A, Hansen A, et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2000;165(10):5970–9.
11. Chambers SA, Isenberg DA. Anti-B cell therapy (Rituximab) in the treatment of autoimmune disease. *Lupus.* 2005;14(3):210–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/0961203305lu2138oa>.
12. Silverman GJ. Anti-CD20 therapy in systemic lupus erythematosus: a step closer to the clinic. *Arthritis Rheum.* 2005;52:371–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20857>.
13. Isenberg DA. Rituximab – it was the best of times, it was the worst of times. *Autoimmun Rev.* 2012;11(11):790–1. DOI: [10.1016/j.autrev.2012.02.005](http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.02.005).

13. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2673–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10541>.
14. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: The first fifty patients. *Arthritis Rheum.* 2009;61(4):482–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24341>.
15. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(12):1542–5. DOI:10.1093/rheumatology/kei080.
16. Eisenberg R, Albert D. B-cell targeted therapies in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(1):20–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncprheum0042>.
17. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1263–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22505>.
18. Ng KP, Leandro MJ, Edwards JC, et al. Repeated B cell depletion in treatment of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(7):942–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.044487>. Epub 2005 Nov 3.
19. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1259–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.067124>. Epub 2007 Apr 5.
20. Patel DD. B cell-ablative therapy for the treatment of autoimmune diseases. *Arthritis Rheum.* 2002;46(8):1984–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10476>.
21. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2007;17(3):191–7. Epub 2007 Jun 20.
22. Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus.* 2011;20(7):709–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203310395802>. Epub 2011 Apr 8.
23. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1215–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34359>. Epub 2012 Jan 9.
24. Gunnarsson I, Jonsdottir T. Rituximab treatment in lupus nephritis – where do we stand? *Lupus.* 2013;22(4):385–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203312471574>.
25. Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(11):3586–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq256>. Epub 2010 May 11.
26. Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва; 1972. [Nasonova VA. *Sistemnaya krasnaya volchanka* [Systemic lupus erythematosus]. Moscow; 1972.]
27. Насонова ВА, Астапенко МГ. Клиническая ревматология. Москва: Медицина; 1989. 320 с. [Nasonova VA, Astapenko MG. *Klinicheskaya revmatologiya* [Clinical rheumatology]. Moscow: Meditsina; 1989. 320 с.]
28. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288–91.
29. Соловьев СК, Торгашина АВ, Насонов ЕЛ. Эффективность ритуксимаба при системной красной волчанке. В кн.: Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. Е.Л. Насонова. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С.153–62. [Solov'evSK, TorgashinaAV, NasonovEL. Efficiency of rituximab in systemic lupus erythematosus. In: *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P.153–62.]
30. Mosca M, Bombardieri S. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(43):99–104.
31. Petri M. Disease activity assessment in SLE: do we have the right instruments? *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):61–4.
32. Onrust SV, Lamb HM, Balfour JA. Rituximab. *Drugs.* 1999;58(1):79–88. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-199958010-00009>.
33. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):143–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.061002>. Epub 2006 Oct 26.
34. Fernandes-Nebro A, de la Fuente JM, Carreno L, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: The LESIMAB study. *Lupus.* 2012;21(10):1063–76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203312446627>.
35. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: Results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62(8):2458–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27541>.
36. Witt M, Grunke M, Proft F, et al. Clinical outcomes and safety of rituximab treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) – results from a nationwide cohort in Germany (GRAID). *Lupus.* 2013;22(11):1142–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203313503912>.
37. Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DRW. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis. Remission, relapse and re-treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2970–82.
38. Mendoza CA, Valdes RM, Orta EC, et al. Treating severe systemic lupus erythematosus with rituximab. An open study. *Rheumatol Clin.* 2009;5(4):147–52.
39. Perez MV, Castro BH, Saharopoulos OP, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1954>. Epub 2006 May 5.
40. Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopoulos O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:913–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.029694>.
41. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1263–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22505>.
42. Hofmann SC, Leandro MJ, Morris SD, Isenberg DA. Effect of rituximab-based depletion therapy on skin manifestations of lupus erythematosus – report of 17 cases and review of the literature. *Lupus.* 2013;22(9):932–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203313497115>.
43. Anolik JH, Barnard J, Cappione A, et al. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3580–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20592>.
44. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2673–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10541>.
45. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(12):1542–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei080>. Epub 2005 Sep 27.

Оценка содержания CD4+CD25+CD127low регуляторных Т-лимфоцитов и их функционального состояния по экспрессии молекул CTLA-4 и CD39 у больных ревматоидным артритом

Г.А. Жулай¹, Е.К. Олейник¹, О.Ю. Барышева²,
А.В. Чуров¹, В.М. Олейник¹, П.Н. Кравченко¹, А.А. Кучин²

¹ФГБУН «Институт биологии Карельского научного центра» РАН, Петрозаводск, Россия;
²ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет» Петрозаводск, Россия
¹185610, Петрозаводск, ул. Пушкина, 11;
²185910, Петрозаводск, ул. Ленина, 33

¹Institute of Biology, Karelian Research Center of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia;
²Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia
¹Pushkina Str., 11, Petrozavodsk, 185610 Russia;
²Lenina Str., 33, Petrozavodsk, 185910 Russia

Контакты: Галина Афанасьевна Жулай
zhgali-111@rambler.ru

Contacts:
Galina Zhulai
zhgali-111@rambler.ru

Поступила 16.09.13

Цель исследования – изучить содержание супрессорной популяции регуляторных Т-клеток (T_{reg}) по экспрессии молекул CD4, CD25, CD127, а также уровень экспрессии ими двух функциональных молекул (CTLA-4 и CD39) у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Исследованы 16 образцов периферической крови больных РА и 10 образцов крови здоровых доноров. Все больные получали терапию базисными противовоспалительными препаратами. Уровень экспрессии всех исследуемых молекул оценивался методом проточной цитофлюориметрии.

Результаты исследования. Содержание Т-хелперов в периферической крови больных РА составило $36,3 \pm 7,1\%$ от общего числа лимфоцитов и было ниже, чем в контроле ($43,8 \pm 6,2\%$, $p < 0,05$), а число активированных CD4+CD25+ Т-клеток у этих больных было увеличено в 2 раза (РА $23,7 \pm 9,8\%$, контроль $11,1 \pm 2,0\%$ от числа CD4+ Т-клеток; $p < 0,05$). Относительное количество CD4+CD25high (РА $2,7 \pm 1,0\%$, контроль $1,5 \pm 0,8\%$) и CD4+CD25highCD127low/- (РА $2,5 \pm 1,0\%$, контроль $1,6 \pm 0,9\%$ от CD4+ Т-клеток) T_{reg} -клеток у больных РА было достоверно больше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$). Экспрессия T_{reg} -клетками больных РА негативной регуляторной молекулы CTLA-4 и эктонуклеотидазы CD39 не отличалась от контроля.

Заключение. Проведенное исследование показало, что РА характеризуется повышенным содержанием T_{reg} -клеток фенотипов CD4+CD25high и CD4+CD25highCD127low, но не CD4+CD25+CD127low, а также схожей с контролем экспрессией T_{reg} -клетками функциональных молекул CTLA-4 и CD39.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; T_{reg} -клетки; CTLA-4; CD39.

Для ссылки: Жулай ГА, Олейник ЕК, Барышева ОЮ и др. Оценка содержания CD4+CD25+CD127low регуляторных Т-лимфоцитов и их функционального состояния по экспрессии молекул CTLA-4 и CD39 у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):169–173.

EVALUATION OF THE CONTENT OF CD4+CD25+CD127LOW REGULATORY T CELLS AND THEIR FUNCTIONAL STATUS ACCORDING TO THE EXPRESSION OF CTLA-4 AND CD39 MOLECULES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

G.A. Zhulai¹, E.K. Oleinik¹, O.Yu. Barysheva², A.V. Churov¹, V.M. Oleinik¹, P.N. Kravchenko¹, A.A. Kuchin²

Objective. To study the content of the suppressor population of regulatory T cells (T_{reg}) according to the expression of CD4, CD25, CD127 molecules, as well as the expression of two functional molecules (CTLA-4 and CD39) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 16 samples of peripheral blood of RA patients and 10 blood samples of healthy donors were analyzed. All patients received disease-modifying anti-rheumatic drugs. The expression level of all studied molecules was assessed by flow cytometry.

Results. The content of T-helpers in peripheral blood of RA patients was $36.3 \pm 7.1\%$ of the total number of lymphocytes and was lower than that in the control ($43.8 \pm 6.2\%$, $p < 0.05$). The number of activated CD4+CD25+ T cells in these patients increased twofold (RA $23.7 \pm 9.8\%$, control $11.1 \pm 2.0\%$ of the number of CD4+ T cells, $p < 0.05$). The relative amount of CD4+CD25high (RA $2.7 \pm 1.0\%$, control $1.5 \pm 0.8\%$) and CD4+CD25highCD127low/- (RA $2.5 \pm 1.0\%$, control $1.6 \pm 0.9\%$ of CD4+ T cells) T_{reg} cells in RA patients was significantly higher than that in healthy individuals ($p < 0.05$). The expression of the CTLA-4 negative regulatory molecule and CD39 ectonucleotidase by T_{reg} cells of RA patients did not differ from the control.

Conclusion. The study demonstrated that RA is characterized by an increased content of T_{reg} cells of CD4+CD25high and CD4+CD25highCD127low phenotypes rather than CD4+CD25+CD127low, as well as by the control-like expression of CTLA-4 and CD39 functional molecules by T_{reg} cells.

Keywords: rheumatoid arthritis; T_{reg} cells; CTLA-4; CD39.

Reference: Zhulai GA, Oleinik EK, Barysheva OYu, et al. Evaluation of the content of CD4+CD25+CD127low regulatory T cells and their functional status according to the expression of CTLA-4 and CD39 molecules in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):169–173.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-169-173>

Развитие иммунной патологии, в частности развитие аутоиммунных реакций, связано с нарушением Т-клеточной толерантности в организме. Особое место в этом вопросе отводится популяции CD4+ Т-лимфоци-

тов (Т-хелперы), которые играют важную роль в развитии воспаления и способны формировать с помощью хемокинов и цитокинов провоспалительное микроокружение. Регуляция иммунного ответа осуществляется

различными способами. Одним из них является активация отдельной группы Т-лимфоцитов – регуляторных Т-клеток (T_{рег}). В норме они способствуют поддержанию иммунологической толерантности, подавляя иммунный ответ на аутоантигены. T_{рег}-клетки представляют собой минорную супрессорную популяцию Т-лимфоцитов, которые для реализации своей функции используют различные механизмы: понижение костимуляции посредством экспрессии таких молекул, как антиген 4 цитотоксических лимфоцитов (CTLA-4) и ген активации лимфоцитов 3 (*LAG-3*); секреция противовоспалительных цитокинов (трансформирующий фактор роста β – ТФРβ, интерлейкин 10 – ИЛ10, ИЛ35); перфорин-зависимая цитотоксичность. Также они могут способствовать продуцированию других иммунорегуляторных молекул, таких как галектин 1 или внеклеточный аденозин [1].

К настоящему времени установлено, что T_{рег}-клетки вовлечены в патогенез аутоиммунных заболеваний, в частности ревматоидного артрита (РА). Эта патология определяется как заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов [2]. Важная роль T_{рег}-клеток в развитии этого заболевания установлена в 2003 г., когда М.Е. Morgan и соавт. [3] на экспериментальной модели коллаген-индуцированного артрита у мышей показали, что удаление CD4+CD25+ T_{рег}-клеток осложняет развитие воспаления. Изучение T_{рег}-клеток у больных РА обнаружило их повышенное количество в очагах воспаления (в синовиальной жидкости пораженных суставов) [4]. Вместе с тем нет единого мнения о роли этих лимфоцитов в системном воспалении у больных РА, поскольку не ясна степень их активации на периферии. По данным разных исследователей, содержание T_{рег} в периферической крови таких больных значительно варьирует [5, 6].

Описано несколько поверхностных и внутриклеточных антигенов для идентификации T_{рег}-клеток. Для определения этой популяции лимфоцитов у человека чаще используют два фенотипа: CD4+CD25^{high} и CD4+CD25+CD127^{low/-}. Причем если определение повышенной экспрессии α-цепи ИЛ2 (CD25) стало уже «классическим» способом идентификации T_{рег}-клеток,

то молекулу CD127 (α-цепи рецептора ИЛ7) стали использовать для фенотипирования T_{рег}-клеток после того, как было обнаружено, что ее экспрессия обратно пропорциональна экспрессии транскрипционного фактора FOXP3, отвечающего за их развитие и функционирование [7]. Поэтому целью настоящей работы являлась оценка содержания T_{рег}-клеток в периферической крови больных РА по экспрессии молекул CD4, CD25, CD127, а также анализ экспрессии этими лимфоцитами функциональных молекул CTLA-4 и эктонуклеозид трифосфат дифосфогидролазы-1 (CD39).

Материал и методы

В работе было исследовано 16 образцов периферической крови больных РА (табл. 1). Диагноз РА устанавливался на основании критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. Все больные получали терапию базисными противовоспалительными препаратами (метотрексат, сульфасалазин), часть больных получали глюкокортикоиды (37,5%) и нестероидные противовоспалительные препараты (37,5%). В качестве контроля исследованы образцы крови 10 здоровых доноров (см. табл. 1). Экспрессию молекул лимфоцитами оценивали методом проточной цитометрии на приборе Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США) с применением программного обеспечения CXP 2.0. Для определения T_{рег}-клеток и экспрессии функциональных молекул были использованы моноклональные антитела: CD4-FITC, CD25-PC5, CD127-PC7, CTLA-4-PE, CD278-PE (Beckman Coulter, США) и CD39-PE (R&D Systems, США), а также соответствующие изотипические контроли. Для анализа внутриклеточной экспрессии CTLA-4 использовали реагент для пермеабилзации IntraPrep (Beckman Coulter, США). Достоверность различий между группами оценивали по критерию Манна–Уитни при уровне значимости p<0,05.

Результаты и обсуждение

Экспрессия CD4+ Т-хелперами молекул CD25 и CD127 в периферической крови больных РА. Для оценки экспрессии молекул CD25 и CD127 популяцией CD4+ Т-лимфоцитов в исследуемых образцах периферической крови был проведен многоцветный цитометрический анализ. В результате обнаружено, что количество Т-хелперов в крови больных РА снижено по сравнению с контролем (36,3±7,1 и 43,8±6,2% от общего числа лимфоцитов соответственно; p<0,05). Однако у этих больных число активированных CD4+ Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности CD25, было увеличено в 2 раза по сравнению со здоровыми донорами (23,7±9,8 и 11,1±2,0% от числа CD4+ Т-клеток соответственно; p<0,05).

Содержание T_{рег}-клеток с фенотипом CD4+CD25^{high} у исследуемых больных было почти в 2 раза выше, чем в контроле (рис. 1).

Данные литературы о содержании этой популяции клеток в периферической крови больных РА сильно варьируют. Одни авторы утверждают, что число T_{рег}-клеток при РА снижено по сравнению со здоровыми донорами [6], другие, напротив, наблюдают увеличение их количества [5]. Поэтому мы провели анализ T_{рег}-клеток по фенотипу CD4+CD25+CD127^{low/-}, в результате которого достоверных отличий в содержании клеток с этим фенотипом у больных РА и у здоровых доноров не обнаружилось (см. рис. 1).

Таблица 1 Характеристика здоровых лиц и больных РА

Показатель	Здоровые доноры	Больные РА
Число обследованных	10	16
Средний возраст, годы, М±SD	52,3±11	63,0±10
Мужчины/женщины, n	3/7	3/13
Длительность заболевания, годы, М±SD	–	7,4±6,2
Серопозитивные по ревматоидному фактору, n (%)	–	14 (87,5)
Активность по DAS28, n (%):	–	
низкая		0
умеренная		8 (50)
высокая		8 (50)
Рентгенологическая стадия, n (%)	–	
I		1 (6,2)
II		5 (31,3)
III		8 (50)
IV		2 (12,5)
Системные проявления, n (%)	–	5 (31,3)

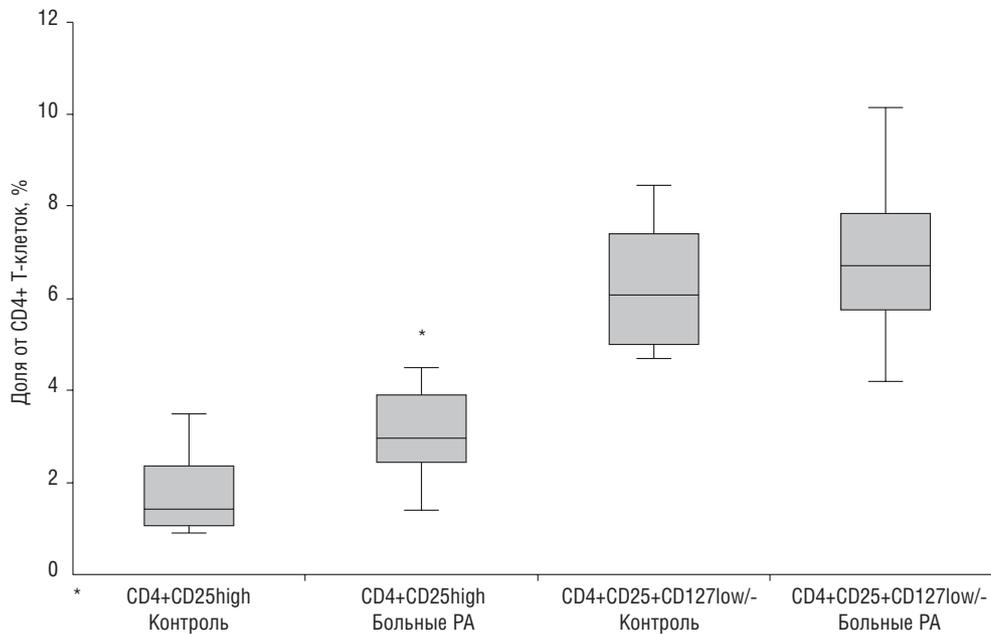


Рис. 1. Содержание T_{per} -клеток (CD4+CD25high и CD4+CD25+CD127low/-) в периферической крови больных РА и здоровых доноров. Для рис. 1, 2 и табл. 2: * – $p < 0,05$

Исследования по использованию молекулы α -цепи рецептора к ИЛ7 для идентификации T_{per} -клеток ранее проводились в группах здоровых доноров [7, 8], и, возможно, в условиях воспаления, связанных с РА, будет иметь место иная картина. Поэтому при анализе содержания T_{per} -клеток наряду с экспрессией CD127 нами учитывалась и повышенная экспрессия CD25. В результате иммунофенотипирования лимфоцитов таким способом было обнаружено, что в образцах периферической крови исследуемых групп существуют достоверные различия в количестве T_{per} -клеток с фенотипом CD4+CD25highCD127low/-, которых у больных РА было в 1,5 раза больше (рис. 2).

Изменения содержания популяций CD4+CD25+CD127low/- и CD4+CD25highCD127low/- Т-клеток у больных РА отмечали и другие авторы [9, 10].

Оценка экспрессии CD4+ Т-лимфоцитами функциональных молекул регуляторных Т-клеток CTLA-4 и CD39. В литературе сообщается, что развитие РА может сопровождаться изменением количества и функций T_{per} -клеток, отмечаются нарушения в механизмах подавления ими аутореактивных лимфоцитов [11]. Поэтому в образцах крови исследуемых групп нами была рассмотрена экспрессия двух молекул, участвующих в клеточных ингибиторных механизмах и важных для супрессорной функции T_{per} -клеток: CTLA-4 и эктонуклеотидазы CD39.

CTLA-4 является негативной регуляторной молекулой, которая, взаимодействуя с молекулами семейства B7 на поверхности клетки-мишени, снижает ее активацию и препятствует дальнейшей пролиферации и функционированию. О принадлежности CTLA-4 к механизмам супрессии T_{per} -клеток свидетельствуют ее конститутивная экспрессия этими клетками, а также эффект моноклональных антител к CTLA-4, которые устраняют подавление пролиферации эффекторных Т-клеток *in vitro*.

Экспрессия молекулы CTLA-4 Т-хелперами периферической крови больных РА была невысока и не отлича-

лась от контроля (табл. 2). Кроме того, и T_{per} -клетки больных экспрессировали CTLA-4 на том же уровне, что и T_{per} -клетки здоровых доноров. Однако лимфоциты с фенотипом CD4+CD25high экспрессировали CTLA-4 интенсивнее, чем CD25+ Т-лимфоциты, независимо от коэкспрессии молекулы CD127.

Другая молекула, свойственная T_{per} -клеткам, – эктонуклеотидаза CD39, которая совместно с экто-5'-нуклеотидазой CD73 участвует во внеклеточном катаболизме аденозинтрифосфата/аденозинмонофосфата (АТФ/АМФ), продуцируя аденозин, оказывающий супрессорное воздействие на Т-лимфоциты [12]. Молекула CD39 важна для реализации супрессорной функции T_{per} -клеток, что было показано на модели CD39-/-

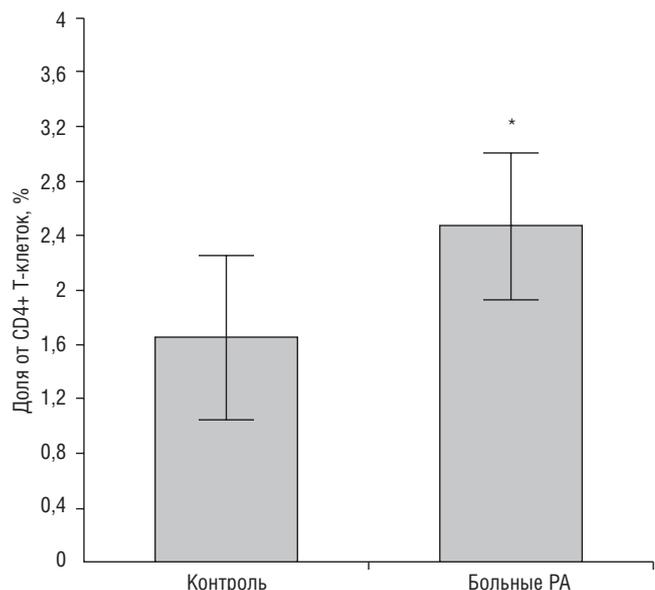


Рис. 2. Содержание CD4+CD25highCD127low/- Т-лимфоцитов в периферической крови больных РА и здоровых доноров

Таблица 2 Уровень экспрессии молекул CTLA-4 и CD39 CD4+ Т-лимфоцитами

Фенотип лимфоцитов	Экспрессия CTLA-4		Экспрессия CD39	
	здоровые доноры	больные РА	здоровые доноры	больные РА
CD4+	7,75±1,5	6,94±0,9	6,15±2,9	12,8±6,7*
CD4+CD25+	69,8±8,4	70,9±11,9	36,8±9	42,19±13,2
CD4+CD25high	95,6±2,9	90,76±7,0	69,8±10,8	68,92±16,7
CD4+CD25+CD127low/-	70,2±11,5	71,49±12,7	73,15±11,4	76,11±14,4
CD4+CD25highCD127low/-	94,55±2,8	90,78±7,1	66,4±10,0	68,20±18,2

Примечание. Результаты представлены в виде M±SD. Уровень экспрессии молекул для CD4+ Т-клеток выражен как процент от общего числа лимфоцитов, остальные фенотипы рассматривались как процент от числа CD4+ Т-клеток.

мышей. Выделенные из крови таких животных T_{per}-клетки имели ослабленную способность к супрессии *in vitro* и не могли препятствовать отторжению трансплантата *in vivo* [13]. Проведенный нами анализ экспрессии молекулы CD39 на поверхности CD4+ Т-лимфоцитов показал, что содержание CD4+CD39+ клеток в крови больных РА достоверно увеличено по сравнению с контролем (см. табл. 2). Клетки с фенотипом T_{per} продуцировали почти вдвое большее количество эктонуклеотидазы, чем активированные Т-хелперы, как у здоровых лиц, так и у больных. Однако среди Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD39, число T_{per}-клеток у больных было на уровне контроля. Различия в уровне экспрессии CD39 внутри популяции CD4+ Т-хелперов были обнаружены у нерегуляторных CD4+CD25- Т-клеток (больные РА 29,8±10,9% и здоровые 17,1±4,5% от числа CD4+ Т-клеток; p<0,05). Возможно, это свидетельствует о том, что вклад T_{per}-клеток рассматриваемых нами фенотипов в общую продукцию внеклеточного аденозина посредством экспрессии эктонуклеотидазы CD39 у больных РА ярко не выражен.

Обсуждение

Аутоиммунные заболевания сопровождаются нарушением иммунологической толерантности, в формировании которой особая роль принадлежит популяции T_{per}-клеток. Поэтому некоторые авторы связывают патогенез аутоиммунных расстройств с недостаточностью T_{per}-лимфоцитов [14]. Однако имеются противоречивые данные об уровне активации этих клеток РА [5, 6, 10]. Полученные в ходе проведенной нами работы результаты свидетельствуют в пользу увеличения содержания T_{per}-клеток в периферической крови больных РА. Это было продемонстрировано с использованием фенотипов CD4+CD25high и CD4+CD25highCD127low/-, но не CD4+CD25+CD127low/-. Проводя иммунофенотипирование T_{per}-лимфоцитов по последнему фенотипу, мы не обнаружили различий в содержании этих клеток у больных и здоровых лиц. Можно предположить, что группа клеток с таким фенотипом включает активированные Т-хелперы. А это в свою очередь препятствует точному определению содержания T_{per}-клеток у больных с чрезмерным иммунным ответом. Так, N.E. Aerts и соавт. [9], исследуя состояние людей с этой патологией, на основе оценки экспрессии FOXP3 и анализа иммунной супрессии показали, что не все CD4+CD25+CD127low/- Т-лимфоциты проявляют свойства T_{per}-клеток. Часть этих клеток были негативны по FOXP3 и не могли подавлять пролиферацию аутологичных Т-лимфоцитов *in vitro*. По мнению авторов, такие клетки представляют собой

активированные CD4+ Т-лимфоциты, и у больных с острым воспалением их содержание повышается.

T_{per}-клетки подавляют активацию и пролиферацию других иммунокомпетентных клеток посредством различных механизмов, включая продукцию молекул CTLA-4 или CD39. Оценка функционирования T_{per}-клеток по анализу экспрессии этих молекул показала, что T_{per}-клетки больных РА и здоровых доноров имеют схожий уровень экспрессии как ингибирующей молекулы CTLA-4, так и эктонуклеотидазы CD39.

В ходе исследования было отмечено, что клетки с фенотипом нерегуляторных Т-лимфоцитов (CD25low/-) экспрессировали CTLA-4 очень слабо. Проанализировав экспрессию CTLA-4 в популяции CD4+ Т-лимфоцитов, различающихся поверхностной экспрессией CD25 и CD127, мы обнаружили, что CD25-CD127+CTLA-4+ Т-клеток у больных РА было почти в 2 раза больше, чем у здоровых лиц (соответственно 6,81±3,3 и 3,77±1,0% от числа CD4+ Т-клеток, p<0,05). R.M. Dunham и соавт. [14], изучая CD4+ Т-лимфоциты у здоровых доноров и у инфекционных больных на основе экспрессии молекул CD45RA, L-селектина (CD62L), маркеров активации HLA-DR и Ki-67, определили популяцию Т-хелперов, на мембранной поверхности которых присутствует CD127 и нет CD25, как наивные или центральные Т-клетки памяти. Возможно, обнаруженные нами клетки представляют собой Т-клетки памяти, которые находятся на поздней стадии активации. Так как экспрессия ингибиторной молекулы CTLA-4 увеличивается после активации, чтобы обеспечить подавление пролиферации эффекторной клетки, что рассматривается как механизм саморегуляции иммунного ответа [16]. Повышенное содержание таких лимфоцитов может свидетельствовать об активно протекающем иммунном ответе в организме, что характерно для аутоиммунной патологии.

При анализе экспрессии молекулы CD39 было показано, что у больных РА количество CD39+ Т-лимфоцитов выше, чем у здоровых лиц. Повышенный уровень экспрессии эктонуклеотидазы, скорее всего, не связан с изменением функционирования регуляторных Т-лимфоцитов, поскольку CD4+CD25high Т-клетки экспрессировали ее на уровне контроля. Увеличение CD39 на поверхности Т-лимфоцитов больных может быть связано с действием метотрексата, который является базисным противовоспалительным препаратом для больных РА. В литературе отмечается, что противовоспалительное действие метотрексата в низких дозах может быть связано с продукцией внеклеточного аденозина. Этот препарат способствует накоплению адениновых нук-

леотидов и аденозина внутри клетки и их последующему выходу во внеклеточное пространство, где они дефосфорилируются до аденозина эктонуклеотидазами [12], что может объяснять наблюдаемый нами повышенный уровень экспрессии CD39 T-хелперами, но не T_{рег}-клетками.

Заключение

Таким образом, в результате проведенной работы было обнаружено, что, с одной стороны, в крови больных РА содержится повышенное количество CD4+CD25^{high} и CD4+CD25^{high}CD127^{low}/- T_{рег}-клеток. С другой стороны, экспрессия исследуемых функциональных молекул в этой популяции не была увеличена и оставалась на уровне здоровых доноров. Исходя из этого можно предположить, что существует функциональная недостаточность T_{рег}-лимфоцитов больных РА, связанная с экспрессией молекул CTLA-4 и CD39, однако активация других молеку-

лярных механизмов T_{рег} приводит к развитию супрессии, что требует дальнейшего изучения.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (проекты № 14.132.21.1339 и № 4.6221.2011), РФФИ (проект № 13-04-98826), а также программы стратегического развития ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет». Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shevach EM. Mechanisms of Foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression. *Immunity*. 2009 May;30(5):636–45.
2. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National management]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008.
3. Morgan ME, Suttmuller RP, Witteveen HJ, et al. CD25+ cell depletion hastens the onset of severe disease in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 May;48(5):1452–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11063>.
4. Möttönen M, Heikkinen J, Mustonen L, et al. CD4+ CD25+ T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2005 May;140(2):360–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02754.x>.
5. Han GM, O'Neil-Andersen NJ, Zurier RB, Lawrence DA. CD4+CD25^{high} T cell numbers are enriched in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Cell Immunol*. 2008 May-Jun;253(1–2):92–101. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2008.05.007>.
6. Kim JR, Chae JN, Kim SH, Ha JS. Subpopulations of regulatory T cells in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and Behcet's disease. *J Korean Med Sci*. 2012 Sep;27(9):1009–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2012.27.9.1009>.
7. Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J Exp Med*. 2006 Jul 10;203(7):1693–700. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20060468>.
8. Hartigan-O'Connor DJ, Poon C, Sinclair E, McCune JM. Human CD4+ regulatory T cells express lower levels of the IL-7 receptor alpha chain (CD127) allowing consistent identification and sorting of live cells. *J Immunol Methods*. 2007 Jan 30;319(1–2):41–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2006.10.008>.
9. Aerts NE, Dombrecht EJ, Ebo DG, et al. Activated T cells complicate the identification of regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Cell Immunol*. 2008 Feb;251(2):109–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2008.04.008>.
10. Kawashighri SY, Kawakami A, Okada A, et al. CD4+CD25^{high}CD127^{low}/- T_{рег} cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011 Dec;38(12):2517–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110283>.
11. Flowres-Borja F, Jury EC, Mauri C, Ehrenstein MR. Defects in CTLA-4 are associated with abnormal regulatory T cell function in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Dec 9;105(49):19396–401. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0806855105>.
12. Hasko G, Linden J, Cronstein B, Pacher P. Adenosin receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2008 Sep;7(9):759–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd2638>.
13. Deaglio S, Dwyer KM, Gao W, et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J Exp Med*. 2007 Jun 11;204(6):1257–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20062512>.
14. Dunham RM, Cervasi B, Brenchley JM, et al. CD127 and CD25 expression defines CD4+ T cell subsets that are differentially depleted during HIV infection. *J Immunol*. 2008 Apr 15;180(8):5582–92.
15. Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol*. 2010 Dec;10(12):849–59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2889>.
16. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev*. 2008 Aug;224:166–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x>.

Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата

Л.И. Алексеева¹, Е.П. Шарапова¹, Е.А. Таскина¹, Н.В. Чичасова²,
Г.Р. Имаметдинова², Н.А. Шостак³, Н.Г. Правдюк³, Л.Н. Денисов¹

¹ФБГУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия; ³ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
³119997, Москва, ул. Островитянова, 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia;
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
¹Kashirskoe Shosse, 34A, Moscow, 115522 Russia;
²Trubetskaya Str., 8, Bld. 2, Moscow, 119991 Russia; ³Ostrovityanova Str., 1, Moscow, 119997 Russia

Контакты: Людмила Ивановна Алексеева
alekseeva@iramn.ru

Contacts:
Lyudmila Alekseeva
alekseeva@iramn.ru

Поступила 10.02.14

Цель – оценить симптом- и структурно-модифицирующее действие препарата алфлутоп по сравнению с плацебо (ПЛ) у пациентов с остеоартрозом (ОА) коленных суставов.

Материал и методы. В исследование включены 90 больных ОА коленного сустава (по критериям Ассоциации ревматологов России), 2–3-й стадии по Kellgren–Lawrence, с оценкой боли при ходьбе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале; подписавшие информированное согласие. Пациенты были рандомизированно разделены на две группы: группа 1 (n=45) получала внутримышечные инъекции алфлутопа по 1 мл курсами по 20 дней с 6-месячным интервалом в течение 2 лет (всего 4 курса за 2 года), группа 2 (n=45) – инъекции ПЛ (изотонический раствор натрия хлорида) по той же схеме. В качестве сопутствующей терапии назначался ибупрофен в дозе 600–1200 мг/сут. Для оценки структурно-модифицирующего действия алфлутопа в начале и конце исследования выполняли рентгенографию коленных суставов, определяли уровень биохимических маркеров (СТХ-II и СОМР) в начале, через 3 мес и в конце исследования. Статистический анализ проведен с использованием пакета данных Statistica 10.

Результаты. Через 2 года наблюдения отрицательная динамика достоверно реже выявлялась в группе больных, получавших алфлутоп, по сравнению с группой ПЛ (6,1 и 38,4% соответственно). Достоверное замедление сужения суставной щели отмечено у больных, находившихся на терапии алфлутопом, в отличие от больных, получавших ПЛ (балльная оценка медиальной щели, критерий Уилкоксона; $p=0,0003$). Увеличение размеров остеофитов наблюдалось у 72% больных, получающих ПЛ, и только у 27% пациентов на фоне лечения алфлутопом (медиальные и латеральные остеофиты бедренной кости, критерий Уилкоксона; $p=0,0078$; медиальные и латеральные остеофиты большеберцовой кости, критерий Уилкоксона; $p=0,0001$ и $p=0,0039$ соответственно). Нарастание субхондрального остеоэксцелероза тоже чаще определялось в группе ПЛ (критерий Мак-Немара; $p=0,0313$). Уровень маркера деградации хряща СТХ-II имел тенденцию к снижению через 3 мес лечения алфлутопом, которая сохранялась до конца исследования, что свидетельствует об уменьшении деградации суставного хряща. В группе ПЛ уровень СТХ-II не менялся. Обнаружена тенденция к увеличению уровня маркера деградации хряща СОМР в группе ПЛ.

Заключение. На основании двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования доказан структурно-модифицирующий эффект алфлутопа при ОА коленных суставов. Алфлутоп замедляет рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов: сужение суставной щели и рост остеофитов – и уменьшает деградацию матрикса суставного хряща.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов; слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование; алфлутоп; плацебо.

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):174–177.

A MULTICENTER, BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE SYMPTOM- AND STRUCTURE-MODIFYING EFFET OF ALFLUTOP IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS. REPORT 2: THE ASSESSMENT OF THE STRUCTURE-MODIFYING EFFECT OF THE DRUG

L.I. Alekseeva¹, E.P. Sharapova¹, E.A. Taskina¹, N.V. Chichasova²,
G.R. Imametdinova², N.A. Shostak³, N.G. Pravdyuk³, L.N. Denisov¹

Objective. To evaluate the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop compared to placebo (PL) in patients with knee osteoarthritis (OA).

Material and methods. The study included 90 patients with knee OA (according to the criteria of the Russian Association of Rheumatologists) at the stage 2–3 (according to the Kellgren–Lawrence scale); pain score when walking ≥ 40 mm (assessed using the visual analog scale). All the patients provided an informed consent. The patients were randomly divided into two groups: group 1 (n=45) received an intramuscular injection of 1 mL Alflutop for 20 days with 6-month intervals for 2 years (a total of 4 courses for 2 years); group 2 (n=45) received an injection of PL (isotonic sodium chloride solution) in the same way. Ibuprofen at a dose of 600–1200 mg/day was administered as con-

comitant therapy. To evaluate the structure-modifying effect of Alflutop, X-ray of the knee joint was performed at the beginning and end of the study; the level of biochemical markers (CTX-II and COMP) was determined at the beginning, after 3 months, and at the end of the study. A statistical analysis was performed using the Statistica 10 software package.

Results. After the 2-year follow-up, a statistically significant negative trend was detected less frequently in the group of patients treated with Alflutop compared to the PL group (6.1 and 38.4%, respectively). The statistically significant delay in joint space narrowing was observed in patients who received Alflutop in contrast to patients who received PL (the numerical score of the joint space, the Wilcoxon test; $p=0.0003$). An increase in osteophyte size was observed in 72% of the patients receiving PL, and only in 27% of the patients receiving Alflutop (medial and lateral osteophytes of the femoral bone, the Wilcoxon test; $p=0.0078$; medial and lateral osteophytes of the shin bone, the Wilcoxon test; $p=0.0001$ and $p=0.0039$, respectively). Augmentation of subchondral osteosclerosis was determined more often in the PL group (the McNemar's test; $p=0.0313$). The level of the marker of cartilage degradation CTX-II tended to decrease after 3 months of Alflutop therapy, which has persisted until the end of the study. This indicates a decrease in the articular cartilage degradation. In the PL group, the CTX-II level remained unchanged. A tendency to an increase in the level of the marker of cartilage degradation COMP was found in the PL group.

Conclusion. Based on double-blind, placebo-controlled, randomized study, the structure-modifying effect of Alflutop in knee OA has been proved. Alflutop delays the radiographic progression of knee OA, joint space narrowing and osteophyte growth, and reduces the degradation of the articular cartilage matrix.

Keywords: knee osteoarthritis; blind, randomized, placebo-controlled study; Alflutop; placebo.

Reference: Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: the assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):174–177.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-174-177>

Ведение пациентов с остеоартрозом (ОА) представляет собой сложную задачу и требует комплексного подхода с использованием различных методов немедикаментозного воздействия, лекарственных препаратов, а в некоторых случаях и хирургического вмешательства. Выбор способа лечения определяется целым рядом факторов, среди которых основное значение имеют выраженность боли и воспалительной реакции, функциональная недостаточность, степень структурных изменений, возраст больного и наличие сопутствующих заболеваний. В настоящее время терапия ОА направлена не только на уменьшение боли и улучшение функции суставов, но и на замедление прогрессирования заболевания, предотвращение инвалидности и, в конечном счете, улучшение качества жизни.

В настоящее время ведутся дальнейшие исследования, появляется большое количество новой информации о различных методах лечения ОА, особенно это касается разработок терапевтических препаратов, действие которых направлено на определенные патогенетические механизмы заболевания, обуславливающие прогрессирование болезни на клиническом и молекулярном уровнях. Все эти данные позволяют надеяться, что и в борьбе с ОА можно будет добиться таких же успехов, какие уже достигнуты при других ревматических болезнях.

Цель настоящего исследования заключалась в оценке симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп по сравнению с плацебо (ПЛ) у пациентов с гонартрозом. В настоящем сообщении представлены данные по оценке структурно-модифицирующего действия алфлутопа.

Материал и методы

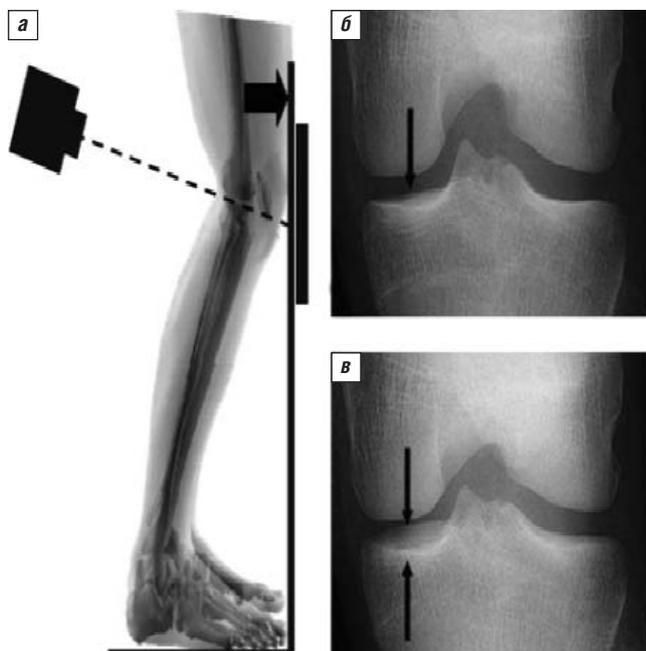
В двойное слепое плацебоконтролируемое двухгодичное исследование были включены 90 больных обоего пола (9 мужчин и 81 женщина) с ОА коленного сустава 2–3-й стадии по Kellgren–Lawrence. Критерии включения и исключения, схема лечения представлены в сообщении 1. Для оценки структурно-модифицирующего действия алфлутопа в начале и в конце исследования выполняли рентгенографию коленных суставов, определяли уровень биохимических маркеров (CTX-II и COMP) перед началом лечения, через 3 мес терапии и в конце исследования. Статистический анализ проведен с использованием пакета данных Statistica 10.

Рентгенографию коленных суставов выполняли на аппарате EDR-750В фирмы Medocor (напряжение 48–50 кВ, сила тока 150 мА, время экспозиции 0,8 с) по модифицированной авторской методике, объединяющей элементы методики по Buckland–Wright и Lyon Schuss [2, 3]. Исследования проводились в отделении лучевой диагностики НИИР им. В.А. Насоновой. Для унифицированного положения исследуемого сустава использовали дополнительное оборудование SinaFlexer, предназначенное для фиксации нижней конечности и соответственно, исследуемого сустава в унифицированном полусогнутом положении под фиксированным углом в 20° (Schuss position). Вес тела равномерно распределялся между обеими нижними конечностями (см. рисунок). Все снимки расшифровывались слепым методом относительно препаратов и пациентов. Стадия гонартроза определялась по классификации J. Kellgren и J. Lawrence 1957 г. в начале и в конце исследования с учетом ширины суставной щели, наличия и выраженности субхондрального остеосклероза и размера медиальных и латеральных остеофитов на краях суставных поверхностей костей, субхондральных кист.

Уровень биохимических маркеров (CTX-II и COMP) оценивали методом иммуноферментного анализа перед началом лечения, через 3 мес терапии и в конце исследования (через 2 года). Определяли уровень маркера CTX-II (Carboxyterminal cross-linking telepeptide of bone collagen) отражающий деградацию суставного хряща, и олигомерного матричного белка хряща – COMP (Cardilage oligomeric protein). Использовались коммерческие наборы: для COMP – BioVendor, (Чехия); для CTX-II – Immunodiagnostic-Systems (Великобритания).

Результаты

Динамика рентгенологических изменений определялась по балльной оценке медиальной щели коленного сустава, медиальным и латеральным остеофитам бедренной кости и большеберцовой кости, субхондральному остеосклерозу. При сравнении рентгенограмм в начале и в конце исследования, т. е. через 2 года наблюдения, оказалось, что отрицательная динамика достоверно реже выявлялась в группе больных, получавших алфлутоп, по сравнению с группой ПЛ (6,1 и 38,4% пациентов соот-



Положение исследуемого сустава согласно модификации авторской методики Buckland–Wright (а–в)

ответственно). Достоверное замедление сужения суставной щели отмечено у больных, находившихся на терапии алфлутопом, в отличие от больных, получавших ПЛ: 11,8% против 42,5% (по балльной оценке медиальной щели, критерий Уилкоксона; $p=0,0003$). Динамика изменений коснулась и остеофитов. Так, увеличение размеров остеофитов наблюдалось у 72% больных в группе ПЛ и только у 27% пациентов на фоне лечения алфлутопом (медиальные и латеральные остеофиты бедренной кости, критерий Уилкоксона; $p=0,0078$; медиальные и латеральные остеофиты большеберцовой кости, критерий Уилкоксона; $p=0,0001$ и $p=0,0039$ соответственно). Нарастание субхондрального остеосклероза тоже определялось в группе ПЛ (критерий Мак-Немара; $p=0,0313$). Интересно, что отрицательная динамика чаще наблюдалась у больных с 3-й стадией ОА, особенно это касалось больных, получавших ПЛ: больше чем у половины таких больных имелась отрицательная рентгенологическая динамика.

Уровень маркера деградации хряща СТХ-II имел через 3 мес лечения алфлутопом тенденцию к снижению, которая сохранялась до конца исследования, что свидетельствует об уменьшении деградации суставного хряща. В группе ПЛ уровень СТХ-II не менялся. Обращает на себя внимание увеличение уровня СОМР у больных в группе ПЛ, и, хотя имеется только тенденция к увеличению, это может свидетельствовать о прогрессировании ОА у этих больных. В таблице представлена динамика СТХ и СОМР.

Обсуждение

В нашей стране алфлутоп для лечения ОА применяется давно, и, хотя за это время накоплен значительный положительный опыт его применения, данные по структурно-модифицирующему действию препарата ограничены.

В двухлетнем открытом рандомизированном исследовании показано влияние алфлутопа на замедление сужения суставной щели при ОА коленных суставов (150 больных) по сравнению с контрольной группой, где у 30% больных наблюдалась отрицательная рентгенологическая динамика [3]. Кроме клинической и рентгенологической оценки до и после лечения определяли уровень ГК, который после двух курсов алфлутопа, проведенных с интервалом в 6 мес, повысился на 15% при внутримышечном введении и на 70% при сочетании внутримышечных и внутрисуставных инъекций.

Достаточно убедительные данные о наличии структурно-модифицирующего действия алфлутопа были получены Н.И. Коршуновым и соавт. [4]. Авторы с помощью магнитно-резонансной томографии коленных суставов оценили динамику изменений суставного хряща и других структур сустава у 49 больных на фоне двух курсов лечения алфлутопом за период 12 мес и показали достоверное увеличение высоты суставного хряща на передней и задней поверхностях головки бедренной кости, отметили тенденцию к увеличению высоты феморопателлярного хряща как с латеральной, так и с медиальной стороны. В группе контроля высота хряща не изменялась или уменьшалась.

Пятилетнее наблюдение и лечение ОА коленных суставов алфлутопом продемонстрировало наличие у препарата структурно-модифицирующего действия: увеличение на одну стадию заболевания и более отмечено в конце исследования всего у 39,1% больных, получавших Алфлутоп, тогда как в группе контроля отрицательная рентгенологическая динамика была обнаружена у 65,4% больных ($p<0,05$) [5]. Автор отметил, что алфлутоп достоверно замедляет рост числа и размеров остеофитов, что было установлено уже после 3 лет лечения, и эта тенденция сохраняется в течение 5 лет.

Мы тоже показали наличие у препарата алфлутоп структурно-модифицирующих свойств, причем в условиях двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования. Рентгенологическая динамика касалась двух основных признаков ОА: сужения суставной щели и изменения числа и размеров остеофитов. Очень важно, что на фоне лечения алфлутопом замедлялось сужение медиального отдела щели, поскольку именно эта локализация является характерной для первичного ОА. Высокодостоверные различия мы получили по влиянию препарата и на остеофиты, которые являются предикторами прогрессирования ОА и в большей степени отражают отрицательную рентгенологическую динамику при ОА. На фоне алфлутопа увеличение размеров

Динамика маркеров деградации хряща

Группа	СТХ-II, нг/ммоль		СОМР, нг/ммоль	
	начало наблюдения	через 2 года	начало наблюдения	через 2 года
Алфлутоп (n=39)	5,6±4,4	4,08±3,1	1206,1±448,8	1391,9±605,4
ПЛ (n=38)	4,4±2,97	4,6±3,6	1397,6±733,1	1674,5±1008,9

остеофитов отмечено только у 27% больных, в то время как в группе ПЛ увеличение размеров остеофитов наблюдалось у 72%. В отличие от предыдущего исследования, данные по влиянию алфлутопа на прогрессирование ОА мы получили уже через 2 года наблюдения, что, скорее всего, связано с различной методологией работ, особенно это касается использования высокоточного метода получения рентгенограмм.

Снижение уровня СТХ-II на фоне терапии алфлутопом тоже подтверждает способность препарата уменьшать деградацию хряща, а следовательно, прогрессирование ОА, причем если влияние на рентгенологическую динамику мы наблюдаем обычно через 1,5–2 года лечения, то снижение уровня СТХ-II наблюдалось уже через 3 мес после начала лечения, что дает нам возможность говорить об эффективности лечения алфлутопом уже в начале терапии. К концу исследования тенденция в группе алфлутопа сохранилась – наблюдалось снижение с 5,6 до 4,08 нг/ммоль. В группе ПЛ уровень СТХ-II не менялся – 4,4 нг/ммоль в начале исследования и 4,6 нг/ммоль через 2 года.

Из данных литературы известно, что повышенные уровни СОМР рассматриваются в качестве предиктора прогрессирования ОА. Судя по нашим данным, гипотетически можно предположить, что повышение его

в группе ПЛ (с 1397,6 до 1647,5 нг/ммоль) может отражать ту самую отрицательную рентгенологическую динамику в группе ПЛ, которую мы получили, хотя для подтверждения таких предположений требуются более представительные выборки больных и проспективные наблюдения.

Таким образом, на основании двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования доказан структурно-модифицирующий эффект алфлутопа при ОА коленных суставов. Алфлутоп замедляет рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов: сужение суставной щели медиального отдела коленного сустава и рост остеофитов. Алфлутоп уменьшает деградацию матрикса суставного хряща.

Прозрачность исследования

Исследование имело спонсорскую поддержку компании «Rompharm». Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайне исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева ЛИ, Шарипова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532–8. [Alekseeva LI, Sharipova EP, Taskina EA, et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. communication 1. evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):532–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1545>.
2. Buckland-Wright JC, Wolfe F, Ward RJ, et al. Substantial superiority of semiflexed (MTP) views in knee osteoarthritis: a comparative radiographic study? Without fluoroscopy of standing extended, semiflexed (MTP), and schuss views. *J Rheumatol*. 1999;26(12):2664–74.
3. Buckland-Wright JC, Bradshaw CR. Clinical application of high-defining macrofocal radiography. *Br J Radiol*. 1989;62(735):209–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1259/0007-1285-62-735-209>.
4. Гроппа Л, Мынзату И, Карасава М и др. Эффективность алфлутопа у больных деформирующим артрозом. Клиническая ревматология. 1995;(3):20–2. [Groppa L, Mynzatu I, Karasava M, et al. Efficiency of alflutop at patients with deforming arthrosis. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1995;(3):20–2. (In Russ.)]
5. Коршунов НИ, Марасаев ВВ, Баранова ЭЯ и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных с остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. Русский медицинский журнал. 2003;11(2):13–20. [Korshunov NI, Marasaev VV, Baranova EYa, et al. Role of an inflammation and assessment of hondroprotektivny action of Alflutop at patients with osteoarthritis according to a magnetic and resonant tomography of a knee joint. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;11(2):13–20. (In Russ.)]
6. Светлова МС. Патогенетическое лечение остеоартроза коленных суставов. Современная ревматология. 2012;(3):44–9. [Svetlova MS. Pathogenetic treatment for knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;(3):44–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2012-745>.

Клинические особенности подагры у женщин: результаты сравнительного исследования

М.С. Елисеев¹, Н.А. Чикаленкова², В.Г. Барскова¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия;
²Главный клинический госпиталь внутренних войск МВД России, Балашиха, Московская область, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
2143915, Московская обл., г. Балашиха, Вишняковское ш., вл. 101

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia;
²Main Clinical Hospital of Russian Interior Ministry Troops, Balashikha, Moscow Region, Russia
¹Kashirskoe Shosse, 34A, Moscow, 115522 Russia;
²Vishnyakovskoe Shosse, 101, Balashikha, Moscow Region, 143915 Russia

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев
elicmax@ramber.ru

Contacts:
Maksim Eliseev
elicmax@ramber.ru

Поступила 14.10.13

Цель — выявление клинических особенностей подагры у женщин.

Материал и методы. В одномоментное сравнительное мультицентровое исследование было включено 340 больных подагрой (289 мужчин и 51 женщина), обследованных с 2002 по 2009 г. в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН и Главном клиническом госпитале внутренних войск МВД России. Основную группу составили женщины, группу сравнения — мужчины. Средний возраст женщин — 52,3±11,4 года, мужчин — 52,3±10,4 года, медиана [25-й; 75-й перцентили] длительности заболевания — 4,8 [2,0; 7,6] года у женщин и 5,9 [3,3; 11,5] года у мужчин (p=0,0053).

Результаты. В группе женщин медиана продолжительности первого приступа артрита составила 14 [10; 20] сут, в группе сравнения — 10 [7; 14] сут (p=0,0014). Хронический артрит был у 66,7% женщин и 31,8% мужчин (p<0,0001), его формирование у женщин происходило быстрее. Медиана числа пораженных за время болезни суставов у женщин 12 [7; 17], у мужчин — 7 [4; 12] (p=0,00025). Топфусы у женщин формировались раньше, чем у мужчин (медиана длительности болезни до их возникновения 3 [2; 7] и 6 [4; 10] года соответственно; p=0,00036), их количество было больше (медиана 5 [3; 8] и 2 [1; 6] соответственно; p=0,0066). У женщин чаще, чем у мужчин, выявлялись сахарный диабет (СД) 2-го типа (p=0,021), хроническая болезнь почек (p<0,0001), отмечался более высокий сывороточный уровень холестерина (p=0,022). Женщины чаще мужчин принимали мочегонные препараты (57% против 20%; p<0,0001), но реже потребляли алкогольные напитки (соответственно 57 и 20%; p<0,0001; 28 и 4%; p<0,0001).

Заключение. У женщин подагра протекает тяжелее; у них чаще, чем у мужчин, выявляются СД 2-го типа, хроническая болезнь почек, выше уровень холестерина; женщины чаще, чем мужчины, принимают мочегонные препараты и меньше потребляют алкоголь.

Ключевые слова: подагра; женщины; артрит; тофусы.

Для ссылки: Елисеев МС, Чикаленкова НА, Барскова ВГ. Клинические особенности подагры у женщин: результаты сравнительного исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):178–182.

CLINICAL FEATURES OF GOUT IN WOMEN: THE RESULTS OF A COMPARATIVE STUDY M.S. Eliseev¹, N.A. Chikalenkova², V.G. Barskova¹

Objective. To identify the clinical features of gout in women.

Material and methods. A cross-sectional, comparative, multicenter study included 340 patients with gout (289 males and 51 females) who had been examined at V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences and at the Main Clinical Hospital of the Russian Interior Ministry Troops from 2002 to 2009. The main group was comprised of females; the comparison group consisted of males. The mean age of females was 52.3 ± 11.4 years; the mean age of males was 52.3 ± 10.4 years; the median duration of disease [25th; 75th percentiles] was 4.8 [2.0; 7.6] years in females and 5.9 [3.3; 11.5] years in males (p=0.0053).

Results. In the group of females, the median duration of the first arthritis attack was 14 [10; 20] days; in the comparison group, it was 10 [7; 14] days (p=0.0014). Chronic arthritis was observed in 66.7% of females and in 31.8% of males (p<0.0001); it progressed faster in females. The median number of the joints affected during the disease was 12 [7; 17] in females, and 7 [4; 12] in males (p=0.00025). Tophi developed earlier in females than in males (the median duration of disease, before they occurred, was 3 [2; 7] and 6 [4; 10], respectively; p=0.00036). The number of tophi was greater (the median 5 [3; 8] and 2 [1; 6], respectively; p=0.0066). Females were diagnosed with type 2 diabetes mellitus (DM) (p=0.021) and chronic kidney disease (p<0.0001) more often than males; a higher serum cholesterol level (p=0.022) was observed. Females received diuretics (57% vs. 20%; p<0.0001) more often than males; however, they consumed alcoholic beverages less frequently (57 and 20%; p<0.0001; 28 and 4%; p<0.0001; respectively).

Conclusion. In females, gout progression is more severe; females were diagnosed with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease more frequently than males; they also had a higher cholesterol level. Females were more likely to administer diuretics and consume less alcohol.

Keywords: gout; women; arthritis; tophi.

Reference: Eliseev MS, Chikalenkova NA, Barskova VG. Clinical features of gout in women: the results of a comparative study. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):178–182.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-178-182>

До сих пор подагру описывают как преимущественно мужскую болезнь, а значительная часть посвященных ей крупных исследований проводилась исключительно на мужчинах. Между тем развитие подагры у женщин не является казуистической редкостью.

V. Bhole и соавт. [1] изучали заболеваемость подагрой у 2476 женщин и 1951 мужчины. За анализируемый период риск развития подагры у мужчин был выше всего

в 3,7 раза. По результатам крупнейшего национального исследования NHANES, распространенность подагры среди взрослых женщин США возросла до 2%, и общее число женщин, страдающих подагрой, в США составило 2,2 млн [2].

Тем не менее исследований, посвященных особенностям подагры у женщин, мало, хотя, судя по результатам некоторых работ, «женская» подагра может существенно отли-

чаться от «мужской». Так, например, сывороточный уровень мочевой кислоты (МК), необходимый для возникновения подагры, у женщин ниже, чем у мужчин, но и степень пошагового повышения риска развития подагры по мере нарастания гиперурикемии у них ниже [3].

Есть данные, что у женщин развитию подагры чаще предшествует прием диуретиков, они реже и в меньшем количестве принимают алкоголь [4–6]. По данным L. Nagold и соавт. [7], у них достоверно чаще встречались артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), болезни периферических сосудов, сахарный диабет (СД) 2-го типа, почечная патология.

Однако на сегодняшний день нет единого мнения относительно возможных особенностей подагры у женщин. Утверждение, что подагра у них протекает тяжелее, чем у мужчин, основано всего на нескольких небольших исследованиях [8], и некоторые работы не показали каких-либо половых различий в клинической картине [3].

Целью данного исследования было определение клинических особенностей подагры у женщин.

Материал и методы

В одномоментное мультицентровое исследование было включено 340 больных подагрой (289 мужчин и 51 женщина), обследованных в период с 2002 по 2009 г. в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН [278 (81,8%) больных, включая 42 женщины и 236 мужчин] и Главном клиническом госпитале внутренних войск МВД России [62 (18,2%) больных, из них 9 женщины и 53 мужчины]. Всеми участниками исследования было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Средний возраст включенных в исследование женщин и мужчин не различался и составил $52,3 \pm 11,4$ года у женщин и $52,3 \pm 10,4$ года у мужчин. Медиана [25-й; 75-й перцентили] длительности подагры у мужчин составила 5,9 [3,3; 11,5] года, у женщин – 4,8 [2,0; 7,6] года ($p=0,0053$).

Критерии включения: диагноз подагры, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1977 г., возраст старше 18 лет. У 276 из 340 больных диагноз был подтвержден выявлением кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или в содержимом подкожных тофусов при помощи поляризационной микроскопии.

Основную группу составили больные подагрой женщины, группу сравнения – больные подагрой мужчины.

Клиническая оценка включала характеристику артрита, который считался хроническим при более чем трехмесячном непрерывном его течении, оценку частоты подагрических атак за предшествующий исследованию календарный год. Подсчитывали число пораженных за время болезни суставов, количество подкожных тофусов и число припухших суставов на момент исследования.

Оценивались антропометрические параметры: рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кеттле ($\text{кг}/\text{м}^2$), окружность талии (ОТ). Диагностика ожирения осуществлялась по схеме, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1997 г. Диагноз АГ и ИБС устанавливался в соответствии с критериями Всероссийского научного общества

кардиологов (ВНОК) от 2009 г. Диагноз СД 2-го типа выставлялся в соответствии с критериями ВОЗ. У всех больных были определены показатели липидного обмена. Клиническая диагностика метаболического синдрома (МС) осуществлялась на основании рабочих критериев экспертов Национального института здоровья США. Хроническая болезнь почек определялась при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин.

Количество принятого больными алкоголя измерялось в условных единицах (у. е.). За 1 у. е. принималось 10 г этанола.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft. Inc., США) описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm SD$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Особенности дебюта подагры. Средний возраст дебюта подагры у женщин составил $45,9 \pm 11,1$ года, у мужчин – $43,0 \pm 11,1$ года, эти различия не достоверны, но в возрасте старше 50 лет подагра дебютировала у 43% женщин – достоверно чаще, чем у мужчин (26,6%; $p=0,020$).

Наиболее часто первый приступ артрита характеризовался поражением I плюснефалангового сустава (ПлФС) как у мужчин, так и у женщин, но если у женщин – только в половине случаев (51%), то у мужчин – более чем в 2/3 случаев (71,2%; $p=0,0055$). У женщин, по сравнению с мужчинами, дебют болезни чаще проявлялся артритом коленного сустава ($p=0,016$). Начало заболевания с суставов верхних конечностей у женщин встречалось несколько чаще, чем у мужчин (соответственно 1,7 и 5,9% случаев, но эти различия недостоверны). Частота развития артрита другой локализации при первом приступе не имела половых различий.

У 4 (7,8%) женщин хроническое течение артрита сформировалось изначально, в то время как среди мужчин частота хронического течения артрита начиная с дебюта подагры была всего 0,7% ($p=0,0054$). Затяжной по продолжительности первый приступ артрита зарегистрирован у женщин также намного чаще, чем у мужчин (соответственно 19,6 и 2,8% случаев; $p < 0,00001$).

Медиана продолжительности первого приступа артрита у женщин составила 14 [10; 20] дней, в группе сравнения – 10 [7; 14] дней ($p=0,0014$).

Второй приступ артрита характеризовался вовлечением новых суставов у 43,1% женщин и 25,6% мужчин ($p=0,010$). У женщин наиболее часто это были голеностопные (17,6%), у мужчин – I ПлФС (9,0%). После второго приступа артрита I ПлФС были вовлечены уже у 80,3% мужчин и лишь у 62,7% женщин ($p=0,0098$). Сохранилась тенденция к быстрому вовлечению суставов верхних конечностей у женщин: после второго приступа артрита они были поражены у 11,8% женщин и 3,5% мужчин ($p=0,021$); межфаланговые суставы кистей – соответственно у 7,8% женщин и 1,0% мужчин ($p=0,011$).

Медиана интервала между первым и вторым приступами артрита составила 6 [2; 12] мес у женщин и 6 [4; 12] мес у мужчин ($p=0,069$).

Таким образом, подагра у женщин чаще возникала на шестом десятилетии жизни; помимо I ПлФС в дебюте заболевания у женщин часто поражались коленные, голеностопные суставы и суставы верхних конечностей. У женщин продолжительность первого приступа артрита была больше, чем у мужчин, и дебют заболевания чаще характеризовался хроническим артритом.

Особенности течения подагры у женщин. Средние значения сывороточного уровня МК в группах не различались, составив $521,0 \pm 172,1$ мкмоль/л у мужчин и $491,6 \pm 112,6$ мкмоль/л у женщин. Женщины чаще, чем мужчины, принимали аллопуринол (соответственно 28 и 15%; $p=0,043$), но среднесуточные дозы существенно не различались, составив соответственно 146 ± 31 и 137 ± 27 мг/сут. Медиана длительности приема была 26 [16; 34] нед у женщин и 20 [14; 32] нед у мужчин ($p=0,34$). Нестероидные противовоспалительные препараты принимали 59% женщин и 22% мужчин ($p=0,074$).

Медиана числа пораженных за время болезни суставов у женщин равнялась 12 [7; 17], у мужчин – 7 [4; 12] ($p=0,00025$). Наиболее часто за годы болезни у женщин вовлекались голеностопные и I ПлФС (соответственно у 86,3 и 84,3% больных).

У женщин достоверно чаще, чем у мужчин, поражались межфаланговые суставы стоп, голеностопные суставы, плечевые суставы, лучезапястные суставы, пястнофаланговые, проксимальные межфаланговые суставы кистей и дистальные межфаланговые суставы кистей: соответственно 49,0 и 32,2% ($p=0,025$); 86,3 и 72,3% ($p=0,037$); 29,4 и 15,2% ($p=0,025$); 51,0 и 31,8% ($p<0,00001$); 68,6 и 31,1% ($p=0,011$); 52,9 и 25,6% ($p<0,001$); 47,1 и 17,0% ($p<0,00001$). У мужчин чаще, чем у женщин, вовлекались I ПлФС (соответственно 93,1 и 84,3%; $p=0,049$). Частота вовлечения других суставов существенно не различалась.

Подкожные тофусы обнаруживались у женщин и мужчин почти с одинаковой частотой (соответственно, 39,2 и 34,9% случаев), однако их формирование у женщин происходило значительно раньше, чем у мужчин (медиана промежутка от начала болезни до появления тофусов соответственно 3 [2; 7] и 6 [4; 10] лет; $p<0,001$). Большим было у женщин и среднее количество выявляемых на момент осмотра подкожных тофусов: 5 [3; 8] тофусов против 2 [1; 6] тофусов у мужчин ($p=0,0066$).

У женщин тофусы наиболее часто выявлялись в области мелких суставов кистей и стоп, у мужчин – в области крупных суставов (коленных, локтевых, голеностопных, плечевых; табл. 1).

У 66,7% больных подагрой женщин течение артрита на момент осмотра было хроническим, у остальных 33,3% – рецидивирующим. У мужчин хронический артрит встречался в 31,8%, рецидивирующий – в 68,2% случаев ($p<0,0001$).

Возраст больных подагрой мужчин и женщин при хроническом течении артрита был сопоставимым (в среднем $52,4 \pm 11,1$ года у женщин и $54,7 \pm 11,1$ года у мужчин; $p=0,33$), однако сроки формирования хронического артрита существенно различались. У женщин с хроническим артритом его формирование в течение первых 5 лет от дебюта подагры происходило в четырех из пяти случаев (82%), тогда как у мужчин – менее чем в половине таких случаев (41,3%; $p<0,00001$). В течение первого года болезни хронический артрит развивался у 35% женщин и только у 6,5% мужчин ($p=0,0002$).

При рецидивирующем течении подагры у 17 женщин медиана частоты приступов артрита равнялась 6 [3; 10], у 185 мужчин – 4 [3; 6] в год, но эти различия не были статистически достоверными. В то же время длительность последнего (предшествующего включению в исследование) обострения у женщин была значительно большей, чем у мужчин (медиана 4 [2; 8] и 2 [2; 4] нед соответственно; $p=0,0060$).

Таким образом, у женщин заболевание характеризуется быстрым, в сравнении с мужчинами, формированием хронического артрита и подкожных тофусов, поражением большего числа суставов.

Коморбидные заболевания. У больных подагрой женщин значительно чаще, чем у мужчин, выявлялись СД 2-го типа, хроническая болезнь почек, отмечали более высокий сывороточный уровень холестерина (ХС) и базальный уровень глюкозы (табл. 2). Женщины чаще мужчин принимали мочегонные и сахароснижающие препараты (соответственно в 57 и 20%, $p<0,0001$; 10 и 2%, $p<0,0001$). Мужчины чаще, чем женщины, употребляли алкогольные напитки, >7 у. е. в неделю (соответственно 28 и 4%; $p<0,0001$).

У 30 (59%) женщин на момент включения в исследование уже наступила менопауза. У 26 (51%) из них развитие менопаузы предшествовало дебюту подагры.

Обсуждение

До настоящего времени опубликовано всего несколько исследований, посвященных анализу половых различий подагры [3, 7, 9]. Общим для них был значительно больший средний возраст больных подагрой женщин, что предопределяло большую частоту выявления у них некоторых факторов риска гиперурикемии, подагры и коморбидных заболеваний. Особенностью нашей работы был сопоставимый средний возраст и возраст дебюта подагры у включенных в исследование мужчин и женщин.

Таблица 1 Сравнительная характеристика подкожных тофусов у больных подагрой

Показатель	Женщины (n=51)	Мужчины (n=289)	p
Наличие тофусов, n (%)	20 (39,2)	101 (34,9)	0,63
Количество тофусов, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 8]	2 [1; 6]	0,0066
Локализация тофусов, n (%):			
область крупных суставов	14 (27,5)	68 (23,5)	0,59
область мелких суставов	18 (35,3)	54 (18,7)	0,014
ушные раковины	1 (2)	39 (13,5)	0,017
Сроки формирования тофусов, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [1,5; 5]	6 [3; 10]	0,00036

Только в одном исследовании [10] средний возраст дебюта подагры у 37 женщин был сопоставим с таковым у мужчин и составил всего $46,77 \pm 16,63$ года (в нашем исследовании он был равен $45,9 \pm 11,1$ года). По данным этих авторов, развитие подагры предшествовало менопаузе в 35% случаев, что было сопоставимо с нашими результатами (41%).

Некоторые выявленные нами особенности клинической картины подагры у женщин отмечались уже в дебюте заболевания. Во время первого-второго приступов артрита у женщин чаще вовлекались мелкие суставы кистей, коленные и голеностопные суставы; напротив, артрит I ПлФС в дебюте заболевания чаще развивался у мужчин. У женщин была больше продолжительность первого приступа артрита. Схожие результаты, демонстрирующие, что для подагры у женщин дебют заболевания совсем не обязательно связан с поражением I ПлФС, часто характеризуется полиартикулярным вариантом артрита и даже формированием тофусов, были получены ранее O.L. Meuyers и F.S. Monteagudo [11]. Они отметили также, что тофусы у женщин формируются гораздо быстрее, как было показано и в нашей работе.

Данные относительно половых особенностей в частоте выявления у больных подагрой подкожных тофусов противоречивы. Y.B. Park и соавт. [12], как и мы, отметили, что подкожные тофусы выявляются у женщин и мужчин с одинаковой частотой. J.G. Puig и соавт. [9] выявляли подкожные тофусы у женщин значительно чаще, чем у мужчин. O.L. Meuyers и соавт. [11] наблюдали тофусы у женщин в полтора, а U. Deesomchok и соавт. [13] – почти в два раза чаще, чем у мужчин. Напротив, по данным других авторов, риск развития тофусов у женщин был в полтора раза меньше, чем у мужчин [8, 14].

Учитывая, что у больных подагрой женщин раньше развивается хронический артрит, чаще выявляется тофусная форма заболевания, определяется большее число пора-

женных суставов, следует констатировать, что подагра у них протекает тяжелее.

Данные большинства работ также показали, что АГ выявляется при подагре у женщин чаще, чем у мужчин [6, 7, 13, 15], но лишь в двух из них [7, 15], как и в нашем исследовании, эти различия были статистически достоверными. Кроме того, как и в других работах, по нашим данным, женщины чаще мужчин принимали мочегонные средства и хроническая болезнь почек чаще встречалась у женщин [5, 7].

Можно предположить, что более тяжелое течение подагры у женщин может способствовать увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний. Если у мужчин наличие подагры лишь незначительно (в 1,1 раза) повышает риск развития инфаркта миокарда как для любого его исхода, так и для фатального, то у женщин подагра повышает этот риск почти в 1,4 раза [16]. Предполагается, что влияние подагры на сердечно-сосудистую смертность может быть опосредовано наличием у этих больных хронического воспаления и связано с «тяжестью» болезни [17, 18].

У женщин СД 2-го типа встречался чаще, чем у мужчин, как и в исследованиях других авторов [7, 19]. Эти различия могут быть связаны с тем, что нарушения углеводного и уратного обмена имеют общую генетическую составляющую (прежде всего, ген *SLC2A9*), при этом экспрессия гена *SLC2A9* и *obese gene* (*ob*-гена) имеет половые различия [20].

Средний сывороточный уровень ХС у больных подагрой женщин был выше, чем у мужчин, но частота выявления нарушений липидного обмена не имела половых различий. Как и в популяции, у больных подагрой женщин уровень ХС ЛПВП был выше, чем у мужчин. МС и у мужчин, и у женщин с подагрой регистрировался с ожидаемо высокой частотой, сопоставимой с данными других исследований [21].

Таблица 2 Сравнительная клиническая характеристика больных подагрой женщин и мужчин

Сравниваемый параметр	Женщины (n=51)	Мужчины (n=289)	p
Коморбидные заболевания и состояния, n (%):			
АГ	45 (88)	237 (82)	0,32
инфаркт миокарда, инсульт	6 (11,8)	40 (13,8)	0,83
СД 2-го типа	16 (31,4)	49 (17)	0,021
хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин)	23 (45,1)	40 (13,8)	<0,0001
уролитиаз	32 (62,8)	197 (68,2)	0,52
МС	38 (74,5)	194 (67,1)	0,33
ОТ >88 см у женщин и >102 см у мужчин	37 (72,5)	189 (65,4)	0,34
уровень ТГ ≥ 150 мг/дл	35 (68,5)	166 (57,4)	0,16
уровень ХС-ЛПВП <50 мг/дл у женщин, <40 мг/дл у мужчин	21 (41,2)	194 (67,1)	0,0008
САД ≥ 135 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст.	45 (88,2)	237 (82,0)	0,32
уровень глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л	22 (43,1)	77 (26,6)	0,020
Антропометрические показатели:			
масса тела, кг, M \pm SD	87,8 \pm 20,0	94,9 \pm 15,2	0,0052
ИМТ, кг/м ² , M \pm SD	29,7 \pm 7,9	30,4 \pm 4,3	<0,0001
ожирение (ИМТ>30 кг/м ²), n (%)	26 (51)	154 (53)	0,76
Лабораторные показатели:			
МК, мкмоль/л, M \pm SD	521,0 \pm 172,1	491,6 \pm 112,6	0,12
глюкоза, мг/дл, M \pm SD	102,7 \pm 23,2	96,9 \pm 18,0	0,034
ХС, мг/дл, M \pm SD	253,9 \pm 67,3	227,9 \pm 52,7	0,022
креатинин, мкмоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	87,4 [74,5; 116,0]	94,0 [84,0; 107,0]	0,12
СКФ, мл/мин, Me [25-й; 75-й перцентили]	64,3 [42,0; 87,0]	113,0 [83,3; 140,0]	<0,0001

Примечание. ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Резюмируя, следует отметить, что подагра у женщин протекает тяжелее, чем у мужчин, отличается быстрым развитием хронического артрита и формированием подкожных тофусов, особенно в области мелких суставов кистей и стоп, вовлечением большого числа суставов, большей продолжительностью приступов артрита, частым вовлечением суставов верхних конечностей. У больных подагрой женщин чаще выявляются СД 2-го типа, хроническая болезнь почек, выше уровень ХС, они чаще принимают мочегонные препараты.

ЛИТЕРАТУРА

- Bhole V, de Vera M, Rahman MM, et al. Epidemiology of gout in women: Fifty-two-year followup of a prospective cohort. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):1069–76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27338>.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30520>.
- Lally EV, Ho G, Kaplan SR. The clinical spectrum of gouty arthritis in women. *Arch Intern Med.* 1986;146(11):2221–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1986.00360230161022>.
- Елисеев МС, Чикаленкова НА, Денисов ИС, Барскова ВГ. Факторы риска подагры: половые различия. Научно-практическая ревматология. 2011;49(6):28–31. [Eliseev MS, Chikalenkova NA, Denisov IS, Barskova VG. Risk factors for gout: Gender differences. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(6):28–31. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-516>.
- Meyers OL, Monteagudo FS. A comparison of gout in men and women. A 10-year experience. *S Afr Med J.* 1986;70(12):721–3.
- De Souza AW, Fernandes V, Ferrari AJ. Female gout: clinical and laboratory features. *J Rheumatol.* 2005;32(11):2186–8.
- Harrold LR, Yood RA, Mikuls TR, et al. Sex differences in gout epidemiology: evaluation and treatment. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1368–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.051649>.
- Dirken-Heukensfeldt KJ, Teunissen TA, van de Lisdonk H, Lagro-Janssen AL. Clinical features of women with gout arthritis. A systematic review. *Clin Rheumatol.* 2010;29(6):575–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-009-1362-1>.
- Puig JG, Michan AD, Jimenez ML, et al. Female gout. Clinical spectrum and uric acid metabolism. *Arch Intern Med.* 1991;51(4):726–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1991.00400040074016>.
- Garcia-Mendez S, Beas-Ixtlahuac E, Hernandez-Cuevas C, et al. Female gout: age and duration of the disease determine clinical presentation. *J Clin Rheumatol.* 2012;18(5):242–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0b013e3182611827>.
- Meyers OL, Monteagudo FS. A comparison of gout in men and women. A 10-year experience. *S Afr Med J.* 1986;70(12):721–3.
- Park YB, Park YS, Song J, et al. Clinical manifestations of Korean female gouty patients. *Clin Rheumatol.* 2000;19(2):142–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s100670050033>.
- Deesomchok U, Tumrasvin T. A clinical comparison of females and males with gouty arthritis. *J Med Assoc Thai.* 1989;72(9):510–5.
- Chang SJ, Chen CJ, Hung HP, et al. Community-based study in Taiwan aborigines concerning renal dysfunction in gout patients. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(4):233–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740310004919>.
- Tikly M, Bellingan A, Lincoln D, Russell A. Risk factors for gout: a hospital-based study in urban black South Africans. *Rev Rhum Engl Ed.* 1998;5(4):225–31.
- De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, et al. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1162–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.122770>.
- Lottmann K, Chen X, SchKdlich PK. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(2):195–203. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-011-0234-2>.
- Елисеев МС, Денисов ИС, Барскова ВГ. Оценка выживаемости больных подагрой. Терапевтический архив. 2012;84(5):45–50. [Eliseev MS, Denisov IS, Barskova VG. Survival of gout patients. *Terapevticheskii arkhiv.* 2012;84(5):45–50. (In Russ.)]
- Елисеев МС, Барскова ВГ. Нарушения углеводного обмена при подагре: частота выявления и клинические особенности. Терапевтический архив. 2010;82(5):50–4. [Eliseev MS, Barskova VG. Violations of a carbohydrate exchange at gout: frequency of identification and clinical features. *Terapevticheskii arkhiv.* 2010;82(5):50–4. (In Russ.)]
- Hu M, Tomlinson B. Gender-dependent associations of uric acid levels with a polymorphism in SLC2A9 in Han Chinese patients. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(2):161–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009742.2011.637952>.
- Елисеев МС, Барскова ВГ. Метаболический синдром при подагре. Вестник РАМН. 2008;6:29–32. [Eliseev MS, Barskova VG. Metabolicheskii sindrom pri podagre [Metabolic syndrome at gout]. *Vestnik RAMN.* 2008;6:29–32.]

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Результативность образовательных программ по раннему выявлению анкилозирующего спондилита для врачей первичного звена в г. Казани

С.А. Лапшина¹, Л.И. Мясоутова¹, Р.Г. Мухина², И.Г. Салихов¹

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ²ГМУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань, Россия
¹420012, Казань, ул. Бутлерова, 29;
²420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54

¹Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia;
²City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia
¹Butlerova Str., 29, Kazan, 420012 Russia;
²Marshala Chuikova Str., 54, Kazan, 420103 Russia

Контакты: Светлана Анатольевна Лапшина
svetlanalapshina@mail.ru

Contacts:
Svetlana Lapshina
svetlanalapshina@mail.ru

Поступила 03.10.13

Диагностика анкилозирующего спондилита (АС) в реальной практике запаздывает в среднем на 7–8 лет. Образовательные программы для врачей первичного звена могут ускорить диагностику заболевания.

Цель работы – анализ эффективности образовательной программы по раннему выявлению АС для врачей первичного контакта в реальной клинической практике г. Казани.

Материал и методы. Работа по созданию образовательных программ и определению их результативности проводилась в три этапа: 1) определение уровня знаний и проблем в диагностике и лечении АС среди врачей общей практики и неврологов; 2) разработка образовательных программ, пригодных к использованию в реальной клинической практике; 3) анализ результативности внедрения программ на основании отчетов о работе Городского ревматологического центра за 2009–2011 гг.

Результаты. После проведения школ почти в 2 раза увеличилось число больных АС в Ревматологическом центре г. Казани – с 378 в 2009 г. до 683 в 2011 г., одновременно сократился период от начала заболевания до установления диагноза с 8,4 до 3,5 года.

Выводы. Образовательные программы для врачей первичного звена и неврологов в г. Казани способствовали сокращению сроков диагностики АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; образовательные программы для врачей.

Для ссылки: Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Мухина РГ, Салихов ИГ. Результативность образовательных программ по раннему выявлению анкилозирующего спондилита для врачей первичного звена в г. Казани. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):183–186.

EFFECTIVENESS OF EDUCATIONAL PROGRAMS ON EARLY DIAGNOSIS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS FOR PRIMARY CARE PHYSICIANS IN KAZAN

S.A. Lapshina¹, L.I. Myasoutova¹, R.G. Mukhina², I.G. Salikhov¹

The diagnosis of ankylosing spondylitis (AS) in the real-life practice is delayed for 7–8 years on average. Educational programs for primary care physicians may promote the disease diagnosis.

Objective. To analyze the effectiveness of the educational programs for the early diagnosis of AS for primary contact physicians in the real-life clinical practice in Kazan.

Material and methods. The development of the educational programs and determination of their effectiveness comprised three stages: 1) determination of the level of knowledge and problems in the diagnosis and treatment of AS among primary care physicians and neurologists; 2) development of educational programs suitable to be used in the real-life clinical practice; 3) analysis of the effectiveness of implementing the programs according to the reports on work of the City Rheumatology Center in 2009–2011.

Results. After running the courses, the number of patients with AS at the Kazan City Rheumatology Center increased almost twofold, from 378 in 2009 to 683 in 2011; the period from the onset of the disease to diagnosis was simultaneously reduced from 8.4 to 3.5 years.

Conclusion. The educational programs for primary care physicians and neurologists in Kazan have promoted shortening of the AS diagnosis time.

Keywords: ankylosing spondylitis; educational programs for physicians.

Reference: Lapshina SA, Myasoutova LI, Mukhina RG, Salikhov IG. Effectiveness of educational programs on early diagnosis of ankylosing spondylitis for primary care physicians in Kazan. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):183–186. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-183-186>

В последние годы в практике врача-ревматолога актуальна проблема своевременной диагностики и лечения анкилозирующего спондилита (АС) – хронического системного воспалительного заболевания с преимущественным поражением аксиального скелета, частым вовлечением периферических отделов скелета (энтезиты и артриты) и других органов и систем. Распространенность заболевания среди взрослого населения России составляет 0,1–1,4% и быстро приводит к инвалидизации молодых людей трудоспособного возраста [1].

На сегодняшний день временной интервал с момента появления первых признаков АС

до постановки правильного диагноза в мире составляет от 3 до 10 лет [2, 3], а в России – 7–8 лет [4], что обуславливает позднее начало потенциально эффективной терапии. При этом именно своевременное установление диагноза и адекватная терапия могут замедлить развитие инвалидизации пациентов, значительно улучшить качество их жизни.

Поздняя диагностика АС связана с несколькими причинами [4–6]. Во-первых, это скудная симптоматика и/или вариабельность клинических проявлений в дебюте, медленное развитие рентгенологических признаков сакроилиита, выявление которого имеет решаю-

шее значение в диагностике данного заболевания. Во-вторых, врачи первичного звена часто воспринимают АС как редкую патологию, поражающую только мужчин, плохо знают признаки, характерные для воспалительной боли в спине (ВБС), особенности дебюта и течения заболевания. Фактически врачи неревматологического профиля только наблюдают за постепенным снижением функциональной активности и качества жизни пациентов [7] и поздно отправляют их на консультацию к нужному специалисту. Пациенты с АС нередко консультируются у нескольких специалистов (в среднем 6–8), прежде чем попадают к ревматологу [4, 6].

Недостаточное количество специалистов-ревматологов — еще одна проблема, которая характерна не только для Республики Татарстан и г. Казани. В настоящее время обеспеченность ревматологами в регионе составляет 34% от рекомендуемого Министерством здравоохранения Российской Федерации [8], что создает серьезные сложности в получении пациентами специализированной ревматологической помощи.

Назрела необходимость оптимизировать систему раннего выявления АС, в первую очередь за счет повышения уровня знаний врачей первичного звена по данной проблеме.

Цель работы — анализ эффективности разработанной образовательной программы по раннему выявлению АС для врачей первичного контакта в реальной клинической практике г. Казани.

Материал и методы

Работа по созданию образовательных программ и определению их результативности проводилась в три этапа:

- 1) определение уровня знаний и проблем в диагностике и лечении АС среди врачей общей практики и неврологов;
- 2) разработка образовательных программ, пригодных к использованию в реальной клинической практике;
- 3) анализ результатов внедрения программ.

Авторами статьи в 2009 г. были разработаны образовательные программы по диагностике и лечению АС для врачей первичного звена и неврологов, которые были внедрены в г. Казани с 2010 г.

На первом этапе разработки образовательной программы определялись целевая аудитория врачей и уровень их знаний по проблеме. Согласно ранее проведенным исследованиям, пациенты с болью в спине в первую очередь обращаются к неврологу и терапевту [9, 10]. Это было подтверждено и при анализе отчетов Городского ревматологического центра г. Казани. Так, среди проконсультированных в центре за 2009–2010 гг. пациентов, которым впоследствии был установлен диагноз АС, 42% были направлены терапевтом, 38% — неврологом, 6% — хирургом, 4% — другими специалистами; 10% больных обратились к ревматологу самостоятельно.

Перед началом разработки программ были протестированы 130 врачей (ревматологи, неврологи и терапевты) по вопросам дифференциальной диагностики боли в спине

и критериям ВБС. Ревматологов тестировали отдельно для определения валидности вопросов. Тесты включали вопросы о характере боли в спине и клинические задачи с различными нозологиями. Согласно тестированию (табл. 1) врачи ориентированы в вопросах неспецифической боли в спине, но особенности ВБС знают значительно слабее.

В соответствии с результатами первого этапа были разработаны программы для терапевтов и врачей общей практики (ВОП), а также неврологов. Учитывая различия в деятельности терапевтов, ВОП и неврологов, содержание и регулярность проведения занятий для них различались. Так, для терапевтов и ВОП 1 раз в 3 мес в поликлиниках и стационарах г. Казани проводились занятия, в которых в среднем принимали участие 20–30 докторов. Поскольку пациенты с АС при преимущественном поражении позвоночника могут длительно наблюдаться с такими диагнозами, как остеохондроз, люмбоишалгия, с неврологами города (40–50 человек) дважды в год проводились совместные конференции, где особое внимание уделяется дифференциальной диагностике боли в спине и критериям ВБС.

Структура программы:

1. Обсуждение критериев ВБС, с последующей задачей врачам соответствующей памятки; с неврологами проводилось более детальное обсуждение вопросов дифференциальной диагностики ВБС с демонстрацией клинических примеров.

2. Обсуждение критериев АС.

3. С терапевтами и ВОП обсуждаются варианты дебюта заболевания.

4. Со всеми докторами обсуждаются ошибочные диагнозы: спондилоартроз, реактивный артрит (РеА), остеоартроз (ОА), ревматоидный артрит (РА), люмбоишалгия, — с которыми наблюдались пациенты с АС, направлявшиеся к ревматологу.

5. ВОП и терапевтам даются рекомендации по необходимому минимуму обследования пациента с подозрением на АС при направлении к ревматологу, что может способствовать сокращению временного интервала до установления диагноза и уменьшению количества консультаций ревматолога.

6. Врачи информируются о том, что женщины также страдают АС и составляют около 30–40% от всех пациентов.

7. Обсуждается важность своевременной оценки лабораторных показателей, таких как СОЭ, уровень С-реактивного белка (СРБ), и подчеркивается, что их значения часто не коррелируют с клинической активностью АС и повышаются только у 60% пациентов, причем сочетание клинических и лабораторных признаков активности служит предиктором быстрого прогрессирования заболевания.

8. Подчеркивается важность выполнения рентгенографии крестцово-подвздошных сочленений (КПС) всем пациентам с подозрением на АС; обсуждаются показания для проведения магнито-резонансной томографии (МРТ) в режиме STIR пациентам с ВБС и подозрением на наличие АС, особенно в первые месяцы и годы заболевания; внимание неврологов акцентируется на необходимости назначения рентгенографии и МРТ не только позвоночника, но и КПС при наличии ВБС.

9. С терапевтами и ВОП обсуждаются вопросы ведения пациентов с уже установленным диагнозом: важность немедикаментозной терапии (лечебная физкультура), длительного постоянного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), возможности болезнью-модифицирующей терапии на ранних сроках.

Таблица 1 Результаты тестирования врачей по болям в спине

Специальность	Правильно ответили на общие вопросы по болям в спине, %	Правильно ответили на вопросы по ВБС, %
Ревматологи	100	100
Терапевты	60	45
Неврологи	70	30

Работа образовательных программ для врачей стартовала в феврале 2010 г. За 2010 г. в работе школ приняли участие 109 терапевтов и ВОП амбулаторной сети всех районов города, а также 12 врачей других специальностей (хирурги, кардиологи, нефрологи, офтальмологи), в конференциях – 43 невролога. В 2011 г. в образовательных мероприятиях участвовали 112 терапевтов амбулаторной сети, 48 неврологов, 4 врача других специальностей (хирурги); в 2012 г. – 119 терапевтов амбулаторной сети, 43 невролога, 5 врачей других специальностей (хирурги).

На последнем этапе проанализированы отчеты по работе Городского ревматологического центра за 2009–2011 гг.: 2009 г. – базовый, до начала работы школ, 2010 г. – начало образовательных мероприятий, 2011–2012 гг. – оценка результатов образовательных программ.

В Городском ревматологическом центре амбулаторный прием ведут три квалифицированных ревматолога (на протяжении 3 лет одни и те же доктора) ежедневно в рабочие дни для всех жителей г. Казани по направлению терапевтов и других специалистов или при самообращении. Норма приема для каждого специалиста 15–20 пациентов в день (как первичных, так и повторных). Согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Татарстан ежегодно по установленной форме составляются отчеты о работе Ревматологического центра, где представлено количество проконсультированных пациентов в целом, распределение по нозологическим формам, процент расхождения диагнозов. Результативность образовательной программы оценивалась на основе анализа отчетных документов центра.

Результаты

После проведения школ (2010–2012) среди всех пациентов, обратившихся впервые в данном году, увеличилась доля больных АС на приеме у ревматолога: с 7,1% в 2009 г. до 9,6% на конец 2010 г., 10,1% в 2011 г. и 11,2% в 2012 г. При этом учитывались все пациенты с АС, как с ранее установленным диагнозом, так и с вновь выявленным, пришедшие впервые.

Кроме того, общее число больных АС, впервые обратившихся в ревматологический центр г. Казани, увеличилось со 118 в 2009 г. до 190 в 2010 г., 204 в 2011 г. и 237 в 2012 г. (табл. 2).

В 2009 г. пациенты, которым впервые устанавливался диагноз АС, направлялись врачами к ревматологу на консультацию с другими (помимо АС) диагнозами в 78% случаев. Наиболее часто направляли с диагнозом остеохондроз, для уточнения причины повышения СОЭ и уровня СРБ, а также для исключения других причин боли в связи с отсутствием эффекта анальгетической терапии. При вовлечении периферических суставов чаще ставились диагнозы РеА – 18,5%, ОА – 15,2% и РА – 13%.

Данные отчета за 2010 г. (первый год проведения школ) показали значительное снижение расхождений первичных диагнозов (направительного и консультанта-ревматолога) по сравнению с предыдущим годом: с 78 до 20,6%. В 2011 г. процент расхождения диагнозов снизился до 18,1, а в 2012 г. – до 14,7. При направлении к ревматологу существенно реже стали встречаться диагнозы остеохондроз, люмбоишалгия и РеА, увеличился процент пациентов, направляемых с диагнозами боль в нижней части спины (БНС), недифференцированный артрит (НДА) и артралгия, что демонстрирует табл. 3.

Наиболее важным результатом образовательных мероприятий явилось улучшение выявляемости АС среди населения г. Казани. Согласно анализу документации, с 2009 по 2012 г. существенно ($p < 0,001$) уменьшился интервал от момента появления первых симптомов заболевания у пациентов до установления диагноза. Так, данный диагноз устанавливался в 2009 г. в среднем через $8,4 \pm 2,4$ года от дебюта заболевания, в 2010 г. – через $4,2 \pm 1,2$, в 2011 г. – через $3,5 \pm 1,7$, а в 2012 г. – через $2,9 \pm 1,9$ года.

Обсуждение

Согласно полученным результатам, такой фактор поздней диагностики АС, как недостаточные знания врачей первичного контакта (терапевтов, ВОП, неврологов) по данной проблеме, имеет существенное значение. Результаты настоящей работы свидетельствуют, что проведение образовательных программ оказалось эффективным инструментом в изменении подобной ситуации. Прежде всего, в целях раннего выявления АС важным явились четкое разграничение врачами понятий воспалительной и невоспалительной боли в спине и изменение стереотипа направления всех пациентов с болью в спине к неврологам. Это нашло свое отражение в увеличении в 1,7–1,8 раза за 3 года общего количества больных с диагнозом АС, наблюдающихся в Городском ревматологическом центре г. Казани и выявленных впервые.

Повышение знаний докторов в отношении клинической картины в дебюте заболевания и современных критериев диагностики АС привело к существенному снижению процента расхождения диагнозов: с 78 в 2009 г. (до начала школ) до 14,7 в 2012 г. Кроме того, анализ случаев расхождения диагнозов показал, что за этот период в 2–3 раза сократилось количество пациентов с направительными диагнозами остеохондроз и РеА, в несколько раз увеличилось число больных с диагнозами НДА и БНС. Последние диагнозы являются «временными» и позволяют врачу продолжить диагностический поиск. Можно предположить, что с помощью образовательных программ частично удалось преодолеть стереотипность мышления врачей в отношении молодого пациента с болью в спине.

Одним из показателей эффективности образовательных мероприятий для врачей явилось более чем двукратное уменьшение интервала от дебюта болезни до момента уста-

Таблица 2 Амбулаторный консультативный прием в 2009–2012 гг. пациентов с АС в Городском ревматологическом центре г. Казани, n (%)

Год	Всего больных за год	Число больных, впервые обратившихся в данном году	Число пациентов с АС*	Число первичных больных с АС** (абс. число и процент от общего числа пациентов с АС)
2009	8438	5354 (63,5)	378 (7,1)	118 (31,2)
2010	9127	5971 (65,4)	575 (9,6)	190 (33,1)
2011	10098	6732 (66,7)	683 (10,1)	204 (29,9)
2012	11276	7123 (63,2)	798 (11,2)	237 (29,6)

Примечание. * – число пациентов с АС, впервые обратившихся в данном году (процент от общего количества пациентов впервые обратившихся в данном году); ** – число первичных больных с АС – впервые обратившихся в центр с уже установленным диагнозом, или диагноз установлен при консультации.

Таблица 3 Расхождение диагнозов у пациентов с АС согласно данным амбулаторного приема 2009–2012 гг. в Городском ревматологическом центре, n (%)

Год	Число первичных больных АС за год	Расхождение диагнозов*	Диагнозы в направительных бланках к ревматологу								
			остеохондроз	люмбоишиалгия	ReA	РА	ОА	НДА	синдром повышенной СОЭ	БНС	без диагноза
2009	118	92 (78)	27 (29,3)	9 (9,8)	17 (18,5)	12 (13)	14 (15,2)	5 (5,4)	4 (4,4)	0	4 (4,4)
2010	190	39 (20,5)	7 (17,9)	6 (15,4)	5 (12,8)	4 (10,3)	6 (15,4)	5 (12,8)	1 (2,6)	3 (7,7)	2 (5,1)
2011	204	37 (18,1)	4 (10,8)	5 (13,5)	2 (5,4)	6 (16,2)	5 (13,5)	8 (21,7)	0	5 (13,5)	2 (5,4)
2012	237	35 (14,7)	2 (5,7)	3 (8,6)	1 (2,9)	6 (17,1)	4 (11,4)	9 (25,7)	0	7 (20)	3 (8,6)

Примечание. * – расхождение первичных диагнозов (направительного и консультанта-ревматолога) у пациентов с АС.

новления диагноза АС: с $8,4 \pm 2,4$ года в 2009 г. до $2,9 \pm 1,9$ года в 2012 г. По сравнению с данными литературы, согласно которым этот показатель составляет 7–8 лет, можно говорить о достаточно раннем выявлении АС в г. Казани.

В современной литературе обсуждается [11] высокая эффективность терапии АС именно на ранних, дорентгенологических стадиях болезни, диагностику которых теперь возможно проводить с большей эффективностью, используя Российскую версию модифицированных Нью-Йоркских критериев АС [12]. Соответственно, образовательные программы для врачей первичного контакта могут оказаться недорогим и эффективным инструментом для раннего выявления пациентов с АС, а в будущем, возможно, экономически выгодным за счет сокращения объема фармакотерапии и уменьшения процента инвалидизации.

Выводы

Образовательные программы для врачей первичного звена и неврологов в г. Казани имеют огромное значение и способствуют ранней диагностике АС, своевременному

назначению терапии, улучшению качества жизни и могут в последующем приводить к снижению процента инвалидизации среди этой группы больных. Особое внимание на таких школах должно уделяться практическому использованию диагностических критериев ВБС, своевременному направлению к ревматологу.

Опыт проведения образовательных мероприятий в Казани привел к улучшению выявления АС врачами первичного звена.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4–13. [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4–13. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-529>.
2. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1520–7. DOI: 10.1136/ard.2009.110767.
3. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1000–8. DOI: 10.1002/art.20990.
4. Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010;48(2):43–8. [Dubinina TV, Erdes SF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):43–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1415>.
5. Braun J, Pincus T. Mortality. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S16–22.
6. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60635-7.
7. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(4):239–47.
8. Приказ МЗ и СР РФ от 4.05.2010г. №315н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с ревматическими болезнями». [Приказ МЗ и СР РФ от 4.05.2010г. №315н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с ревматическими болезнями».]
9. Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Галушко ЕА. Частота и характер боли в нижней части спины среди амбулаторных больных в г. Москве. Сообщение 1. Научно-практическая ревматология. 2007;47(2):14–8. [Erdes SF, Dubinina TV, Galushko EA. Frequency and character of low back pain in Moscow outpatients. Report I. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;47(2):14–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2007-832>.
10. Дубинина ТВ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Частота и характер боли в нижней части спины среди амбулаторных больных в г. Москве. Сообщение 2. Научно-практическая ревматология. 2008;48(2):6–12. [Dubinina TV, Galushko EA, Erdes SF. Frequency and character of low back pain among outpatients in Moscow. Report II. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;48(2):6–12. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-425>.
11. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):717–27. DOI: 10.1002/art.24483.
12. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365–7. [Erdes SF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):365–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1245>.

Лечебная физкультура при анкилозирующем спондилите: рекомендации и реальность

Т.В. Дубинина, М.В. Подряднова, С.О. Красненко, Ш.Ф. Эрдес

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва
1115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Shosse, 34A, Moscow, 115522 Russia

Контакты: Татьяна Васильевна Дубинина
tatiana-dubinina@mail.ru

Contacts:
Tatiana Dubinina
tatiana-dubinina@mail.ru

Поступила 13.12.13

Цель исследования — изучить приверженность больных анкилозирующим спондилитом (АС) рекомендациям по выполнению физических упражнений.

Материал и методы. Для уточнения приверженности больных АС физическим упражнениям была разработана анкета. Для оценки восприятия физических упражнений использовался опросник Exercise Benefits and Barriers Scale (EBBS). Включено 79 больных (средний возраст $34,5 \pm 9,4$ года), с диагнозом АС (Нью-Йоркские критерии), находившихся на лечении в клинике ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН.

Результаты. Из 79 больных, включенных в исследование, лечебной физкультурой занимались 77,2%, при этом ежедневно ее делали 41,0%. Комплексы упражнений от лечащего врача получали 41,0% пациентов, из интернета — 41,0%, из других источников (брошюры для пациентов, школы для больных АС) — 18,0%. Общая оценка EBBS составила в среднем $114,2 \pm 17,8$ балла, оценка преимуществ — $87,1 \pm 12,8$, а барьеров — $27,1 \pm 5,0$. Наиболее частыми ответами о пользе физических упражнений были: «Уменьшают чувство стресса и напряжения» (90,6%) и «Увеличивают силу в мышцах» (93,7%). Наиболее частым препятствием для занятий физическими упражнениями было: «Я устаю физически от выполнения упражнений» (96,6%).

Вывод. Несмотря на положительное восприятие физических упражнений, ежедневно ими занимаются 41,0% больных АС. Недостаток информации об упражнениях, показанных при АС, о частоте их применения, о влиянии на активность заболевания и функциональные возможности существенно ограничивает их применение больными АС. Остается не ясным, какие именно комплексы упражнений являются наиболее эффективными и какова должна быть регулярность их выполнения для предотвращения нарушения функций позвоночника и суставов.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; лечебная физкультура; эффективность; приверженность.

Для ссылки: Дубинина ТВ, Подряднова МВ, Красненко СО, Эрдес ШФ. Лечебная физкультура при анкилозирующем спондилите: рекомендации и реальность. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):187–191.

THERAPEUTIC EXERCISE FOR PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS: RECOMMENDATIONS AND REALITY

T.V. Dubinina, M.V. Podryadnova, S.O. Krasnenko, Sh.F. Erdes

Objective. To study how the patients with ankylosing spondylitis (AS) follow recommendations for performing physical exercises.

Material and methods. To clarify the compliance of patients with AS to physical exercise, a special questionnaire was designed. The Exercise Benefits/Barriers Scale (EBBS) was used to assess the perception of physical exercises. The study included 79 patients (the mean age of 34.5 ± 9.4 years) with AS (diagnosed according to the New York criteria) who have been treated at the clinic of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences.

Results. Of the 79 patients included in the study, 77.2% were doing therapeutic exercises; 41.0% of patients were doing them every day. 41.0% of the patients have received sets of exercises from the attending doctor, 41.0% from the Internet, and 18.0% from other sources (brochures for patients or courses for patients with AS). The average total EBBS score was 114.2 ± 17.8 points; the benefits score was 87.1 ± 12.8 ; and the barriers score was 27.1 ± 5.0 . The most frequent responses to question about the benefits of physical exercises were as follows: «They reduce the feeling of stress and tension» (90.6%) and «They increase the muscle strength» (93.7%). «I am tired physically from doing exercises» (96.6%) was the most common barrier to execution of physical exercises.

Conclusion. Despite the positive perception of physical exercises, only 41.0% of the patients with AS have done them every day. The lack of information about exercises recommended for AS patients, the frequency of their use, the effect on the disease activity and functionality significantly limits the use of exercises by patients with AS. It remains unclear exactly, which sets of exercises are most effective and what regularity of exercises should be used to prevent impairment of the functions of the spine and joints.

Keywords: ankylosing spondylitis; therapeutic exercise; efficacy; compliance.

Reference: Dubinina TV, Podryadnova MV, Krasnenko SO, Erdes ShF. Therapeutic exercise for patients with ankylosing spondylitis: recommendations and reality. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):187–191.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-187-191>

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание, поражающее преимущественно аксиальный скелет [1], характеризующееся постепенным формированием функциональных нарушений со стороны позвоночника и суставов, приводящих к временной или стойкой потере

трудоспособности и низкому качеству жизни больных [2].

Согласно рекомендациям Международного общества по оценке спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis International Society — ASAS) сочетание нефармакологических и фармакологических методов

является оптимальной стратегией лечения АС. При этом основу нефармакологического метода составляют образовательные программы и регулярные физические упражнения [3].

К настоящему времени проведено большое количество исследований, в которых было подтверждено положительное влияние на функцию позвоночника и суставов регулярных физических упражнений, как групповых, так и выполняемых в домашних условиях, а также комбинации их с физиотерапевтическими методами [4]. Результаты этих исследований легли в основу рекомендаций ASAS по применению физиотерапии (ФТ) и лечебной физкультуры (ЛФК) при АС. На сегодняшний момент считается, что:

- индивидуальные программы упражнений, выполняемые дома, или занятия ЛФК под контролем инструктора лучше, чем их отсутствие;
- контролируемые инструктором групповые программы ЛФК лучше, чем упражнения, выполняемые дома;
- комбинация физиотерапевтических групповых программ ЛФК и упражнений, выполняемых дома, лучше, чем лишь один из этих вариантов;
- комбинация СПА-процедур, проводимых в стационаре, с групповой ЛФК лучше, чем только групповая ЛФК.

Таким образом, значение ЛФК, особенно групповой, выполняемой под контролем инструктора, в лечении АС оценивается достаточно высоко. Необходимо отметить, что в большей степени доказана эффективность краткосрочных программ ЛФК, проводимых в стационарных условиях, тогда как данные о долгосрочных наблюдениях малочисленны, а их результаты противоречивы. Так, по данным одних авторов, с течением времени улучшение функционального состояния, достигнутое на фоне краткосрочных стационарных программ реабилитации, утрачивается [5, 6] вне зависимости от длительности заболевания и частоты занятий ЛФК [7]. В то же время результаты других, более поздних работ свидетельствуют о поддержании функции позвоночника и суставов на фоне длительных занятий ЛФК [8, 9]. Эти противоречия могут быть связаны с методологическими различиями исследований, такими как отбор пациентов, методика проведения ЛФК (вид используемых упражнений, продол-

жительность и регулярность занятий), отсутствием стандартизованных подходов к оценке эффективности ЛФК, особенно выполняемой в домашних условиях. Оценка последней особенно трудна, так как всегда будет вставать вопрос о технической правильности выполнения упражнений и приверженности больных ЛФК (частота и продолжительность занятий).

Согласно различным исследованиям регулярно ЛФК занимаются от 18 до 34% лиц, страдающих АС [10–12]. В связи с этим в последнее время большое внимание уделяется не только изучению эффективности этого метода реабилитации, но и вопросам мотивации больных АС к выполнению физических упражнений. В одной из недавних работ было показано, что от уровня внутренней мотивации в значительной степени зависит уровень физической активности у данной категории больных [13].

В доступной литературе мы не нашли работ отечественных авторов, посвященных ЛФК при АС. В связи с этим в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН было проведено научное исследование, целью которого является изучение приверженности пациентов с АС рекомендациям по выполнению физических упражнений.

Материал и методы

Включались больные с достоверным диагнозом АС, установленным в соответствии с русской версией модифицированных Нью-Йоркских критериев [1], в возрасте старше 18 лет, добровольно согласившиеся на участие в исследовании.

Для уточнения приверженности больных АС физическим упражнениям нами была разработана специальная анкета, состоящая из нескольких вопросов, позволяющих уточнить количество занятий ЛФК в неделю, источники получения информации о ЛФК, ожидания пациентов от занятий ЛФК. Для оценки восприятия физических упражнений использовалась русская версия Шкалы приверженности физическим упражнениям и барьеров (Exercise Benefits and Barriers Scale – EBBS) [14], состоящая из 43 вопросов, 29 из которых отражают приверженность физическим упражнениям, а оставшиеся 14 – препятствия. В подсчете баллов используется шкала Ликерта – 4 балла за ответ «полностью согласен» и 1 балл за «полностью не согласен». Чем выше общий счет (минимальное количество баллов – 43, максимальное – 172), тем больше позитивное отношение больных к ЛФК, и соответственно чем выше счет по шкалам приверженности или барьеров, тем выше приверженность или препятствия к выполнению упражнений.

Было опрошено 79 больных (средний возраст $34,5 \pm 9,4$ года), находившихся на лечении в клинике ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, из них 62 (78,5%) мужчины и 17 (21,5%) женщин. Средняя длительность болезни на момент включения в исследование составила $11,2 \pm 7,2$ года. Большинство (64,6%) пациентов имели развернутую стадию заболевания. Преобладали лица, имеющие высокую активность болезни, среднее значение индекса BASDAI – $4,7 \pm 2,1$ и умеренные функциональные нарушения по индексу BASFI – $4,4 \pm 2,7$.

Результаты

По данным анкетирования, ЛФК занимались 61 из 79 больных, включенных в исследование (77,2%), при-

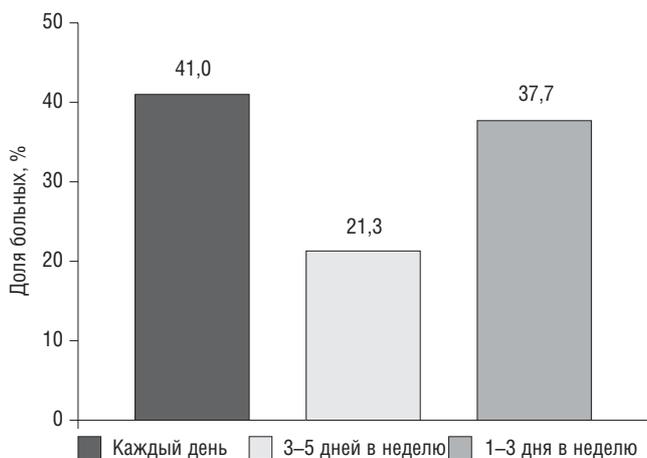


Рис. 1. Регулярность занятий ЛФК среди больных АС

чем 41,0% — ежедневно, остальные — менее 5 дней в неделю (рис. 1).

Комплексы упражнений ЛФК от лечащего врача получали 41,0% больных АС. Информацией, полученной из брошюр и школ для больных, пользовались 18,0%. Остальные (41,0%) искали сведения о ЛФК на разных сайтах интернета.

При ответе на вопрос анкеты: «Какого эффекта вы ожидаете от занятий ЛФК?» — каждый второй пациент отметил «замедления прогрессирования заболевания» (рис. 2). Улучшения функции (объема движений) позвоночника и/или суставов и улучшения физической формы ожидают 48,6 и 43,1% больных соответственно. Каждый третий (37,5%) ожидает, что на фоне занятий физическими упражнениями уменьшатся боли в суставах и позвоночнике, а каждый четвертый (28,0%) надеется на уменьшение длительности и выраженности утренней скованности.

Из 18 больных, которые на момент включения в исследование не занимались физическими упражнениями, 11 (61,1%) выразили желание обучиться ЛФК. Таким образом, 72 (91,1%) пациента были позитивно настроены на занятия ЛФК. Из них 50 (69,4%) хотели бы заниматься индивидуально, а остальные — в группах. От занятий ЛФК из 18 пациентов отказались 7 (38,8%). Из них 4 (57,0%) указали, что не хотят заниматься ЛФК из-за возможного ухудшения состояния здоровья, а остальные — из-за неверия в ее эффективность.

Общая оценка по шкале EEBS в среднем составила $114,2 \pm 17,8$ балла. Средняя оценка преимуществ — $87,1 \pm 12,8$ балла, средняя оценка барьеров — $27,1 \pm 5,0$ балла. Наиболее частыми ответами о пользе физических упражнений были: «Уменьшают чувство стресса и напряжения» (90,6%) и «Увеличивают силу в мышцах» (93,7%). Наиболее частым препятствием для занятий физическими упражнениями было: «Я устаю физически от выполнения упражнений» (96,6%). При проведении корреляционного анализа была выявлена слабая отрицательная связь ($r = -0,3$; $p < 0,05$) между приверженностью ЛФК и индексом BASFI. Слабая положительная связь ($r = 0,3$; $p < 0,05$) была обнаружена между оценкой барьеров и стадией заболевания. Взаимосвязи с другими показателями обнаружено не было.

Обсуждение

В начале прошлого века для лечения АС применялась иммобилизация позвоночника гипсовыми «куртками». Такой вид лечения считался полезным исходя из предположения, что воспаленные суставы позвоночника не будут испытывать нагрузки, а значит, болевые ощущения в этой области уменьшатся. Только спустя 40 лет эту методику прекратили использовать, так как было отмечено, что неподвижность ухудшает самочувствие больных АС [15]. С тех пор пациентам, страдающим АС, рекомендуется вести активный образ жизни, регулярно заниматься физическими упражнениями. Но сколько пациентов на самом деле прислушиваются к этому совету?

В американском журнале профилактической медицины в мае 2006 г. были представлены данные национального обследования состояния здоровья населения, которое включало 6829 больных с артритом и 20 676 людей без артрита. В результате обследования было выявлено, что среди лиц, страдающих артритом, только 20,0% занимаются физическими упражнениями регулярно [16]. Сходные результаты были отмечены в исследованиях, в которых оценивали повседневную физическую активность среди больных АС [10–12, 17]. Из них наиболее интересной представляется работа, проведенная в Стэнфордском университете, в которой были подробно изучены количество, продолжительность и характер используемых больными АС комплексов физических упражнений. Из 220 пациентов с АС, включенных в это исследование, ЛФК занимались 78,6%, при этом средняя продолжительность занятий составляла 85 мин в неделю, а среднее количество дней занятий ЛФК — три в неделю. Среди больных особо популярными методами физической активности были комбинация упражнений для позвоночника с быстрой ходьбой, на которые указали 42,8% больных, с ездой на велосипеде — 23,1%, с тяжелой атлетикой и плаванием — по 22,0% соответственно. По данным нашего исследования, ЛФК занимаются 77,2% больных АС, но регулярно — только 41,0%, тогда как большинство — менее 5 дней в неделю. Мы не оценивали, какими упражнениями или другими видами физической активности занимались анкетированные пациенты, но схожесть полученных результатов позволяет предположить общую тенденцию к низкой физической активности больных АС.

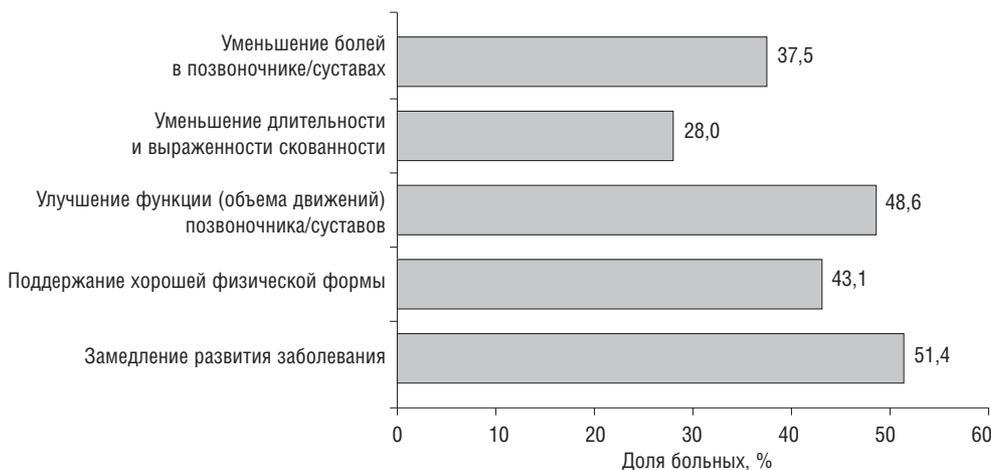


Рис. 2. Эффекты, которых больные АС ожидают от занятий ЛФК

Основываясь на данных собственного исследования, можно указать, что одной из причин низкой приверженности больных АС ЛФК является недостаток информации. Несмотря на то что большинство пациентов (59,0%) получают комплексы ЛФК из достоверных источников – от лечащего врача и из брошюр и школ для больных АС, значительная часть больных (41,0%) ищут программы по реабилитации на разных сайтах интернета. Рекомендации по использованию ЛФК, которые можно найти в интернете, не всегда бывают корректными и безопасными. Такого рода советы дискредитируют эффективный метод терапии и приводят к тому, что пациенты, приобретая негативный опыт, в дальнейшем отказываются от занятий ЛФК. По нашим данным, основной причиной отказов от занятий ЛФК является страх, что она может ухудшить состояние здоровья или не поможет. К схожим выводам пришли и авторы ряда зарубежных работ, которые также считают, что страх перед болью и заблуждение, что физические упражнения могут навредить, являются препятствием к ведению активного образа жизни у больных, страдающих артритом [16].

Продолжительность заболевания может быть еще одной причиной, способствующей низкой приверженности ЛФК. Хорошо известно, что при АС функциональные нарушения формируются постепенно и чем больше длительность заболевания, тем выше риск ограничения движений позвоночника. В связи с этим можно предположить, что у больных с небольшой длительностью заболевания ЛФК должна более эффективно воздействовать на функциональный статус. Однако в одной из недавних работ было показано, что среди пациентов с длительностью заболевания 15 лет и меньше занятия физическими упражнениями существенно уменьшали выраженность боли и скованности, но их влияние на функцию суставов было незначительным, тогда как при давности болезни свыше 15 лет отмечалось отчетливое улучшение функции. Авторы исследования объясняют это тем, что у пациентов с небольшой длительностью АС боль и скованность обусловлены в большей степени воспалением [13], а ЛФК способствует повышению содержания в крови катехоламинов, β -эндорфина и кортизола, которые обладают противовоспалительным действием. В то же время функциональные нарушения у них сравнительно невелики, и должна быть очень высокая мотивация, чтобы продолжать занятия ЛФК после купирования воспаления. При большой длительности заболевания уже имеются более выраженные функциональные нарушения, а боли в позвоночнике носят смешанный характер: воспалительный и механический. В связи с этим больные должны более длительно заниматься физическими упражнениями, для того чтобы, с одной стороны, уменьшить боль, с другой – улучшить функциональные возможности, а следовательно, должны быть более мотивированы к ежедневным занятиям. Результаты этого исследования выявили связь между частотой и длительностью занятий ЛФК и улучшением функции позвоночника у данной категории больных. Было показано, что наилучшие результаты были получены у пациентов, которые занимались не менее 30 мин в день и не менее 5 дней в неделю.

Активность заболевания и выраженность боли также рассматриваются в качестве барьера к выполнению физических упражнений. Однако результаты исследова-

ний, в которых оценивалось их влияние на физическую активность лиц, страдающих артритами, противоречивы. По данным одних работ [17, 18], они являются основными препятствиями к выполнению ЛФК, тогда как в других [19] связи между этими параметрами и уровнем физической активности обнаружено не было. Вероятно, взаимосвязь между болью и физическими упражнениями является достаточно сложной, потому что, с одной стороны, боль и активность заболевания действительно могут оказывать негативное влияние на функциональные возможности больных, ограничивая их повседневную активность. С другой стороны, физическая активность, особенно у лиц, страдающих АС, является фактором, способствующим уменьшению воспалительной боли. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения взаимосвязи между болью, активностью заболевания и приверженностью ЛФК при АС.

Сравнивать данные собственного исследования с ранее проведенными работами сложно из-за различия в методологических подходах и целях. Для нас на данном этапе изучения ЛФК при АС было важно понять, как относятся больные АС к этому методу лечения. Результаты нашей работы показали, что ЛФК воспринимается больными АС достаточно позитивно, общая оценка по шкале EEBS составила в среднем $114,2 \pm 17,8$ балла из 172 возможных. При этом необходимо отметить адекватность ожиданий больных от занятий ЛФК: улучшение функции позвоночника и/или суставов, уменьшение боли, длительности и выраженности скованности, улучшение физической формы. В качестве наиболее частого препятствия для занятий ЛФК было отмечено «Я устаю физически от выполнения упражнений», что, скорее всего, может быть связано, как уже обсуждалось, с высокой активностью заболевания, которая имела у большинства больных, включенных в исследование. Несмотря на то что мы обнаружили лишь слабую связь между оценкой барьеров и приверженностью со стадией заболевания и индексом BASFI, выраженность, или, точнее, необратимость, функциональных нарушений, по-видимому, может определять негативное отношение к ЛФК на более поздних стадиях заболевания.

Таким образом, несмотря на положительное восприятие физических упражнений, ежедневно ими занимаются 41,0% больных АС. Недостаток информации об упражнениях, показанных при АС, о частоте их применения, о влиянии на активность заболевания и функциональные возможности существенно ограничивает их применение больными АС. Остается не ясным, какие именно комплексы упражнений являются наиболее эффективными и какова должна быть регулярность их выполнения для предотвращения нарушения функции позвоночника и суставов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365–7. [Erdes SF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):365–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1245>.
2. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002;61 Suppl 3:iii8–18. DOI: 10.1136/ard.61.suppl_3.iii8.
3. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896–904. DOI: 10.1136/ard.2011.151027.
4. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. The Cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2005;32(10):1899–906.
5. Helliwell PS, Abbot CA, Chamberlain MA. A randomised trial of three different physiotherapy regimes in ankylosing spondylitis. *Physiotherapy*. 1996;82:85–90. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9406\(05\)66956-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9406(05)66956-8).
6. Kraag G, Stokes B, Groh J, et al. The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with AS – an 8-months follow up. *J Rheumatol*. 1994;21(2):261–3.
7. Lubrano E, D'Angelo S, Parsons WJ, et al. Effectiveness of rehabilitation in active ankylosing spondylitis assessed by the ASAS response criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(11):1672–5. DOI: 10.1093/rheumatology/kem247. Epub 2007 Sep 24.
8. Fernandes-de-las-Penas C, Alonso-Blanco C, Alguacil-Diego IM, Miangolarra-Page JC. One-year follow-up of two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomised controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006;85(7):559–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.phm.0000223358.25983.df>.
9. Kjekken I, Bo I, Ronningen A, et al. A three-week multidisciplinary in-patient rehabilitation programme had positive long-term effects in patients with ankylosing spondylitis: randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2013;45(3):260–7. DOI: 10.2340/16501977-1078.
10. Falkenbach A. Disability motivates patients with ankylosing spondylitis for more frequent physical exercise. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84(3):382–3. DOI: 10.1053/apmr.2003.50013.
11. Bodur H, Ataman S, Rezvani A, et al. Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. *Qual Life Res*. 2011;20(4):543–9. DOI: 10.1007/s11136-010-9771-9.
12. Passalent LA, Soever LJ, O'Shea FD, Inman RD. Exercise in ankylosing spondylitis: discrepancies between recommendations and reality. *J Rheumatol*. 2010;37(4):835–41. DOI: 10.3899/jrheum.090655.
13. Brophy S, Cooksey R, Davies H, et al. The effect of physical activity and motivation on function in ankylosing spondylitis: A cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42(6):619–26. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2012.09.007.
14. Sechrist KR, Walker SN, Pender NJ. Development and psychometric evaluation of the exercise benefits/barriers scale. *Res Nurs Health*. 1987;10(6):357–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/nur.4770100603>.
15. Uhrin Z, Kuzis S, Ward M. Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. *Arch Intern Med*. 2000;160(19):2969–75. DOI: 10.1001/archinte.160.19.2969.
16. Shih M, Hootman JM, Kruger J, Helmick CG. Physical activity in men and women with arthritis: national health interview survey, 2002 Next. *Am J Prev Med*. 2006;30(5):385–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2005.12.005>.
17. Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Navarro-Sarabia F. Physical function and health-related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003;49(4):483–7. DOI: 10.1002/art.11197.
18. Wilcox S, der Ananian C, Abbott J, et al. Perceived barriers, enablers and benefits of exercise among people with arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(4):616–27. DOI: 10.1002/art.22098.
19. Wilcox S, der Ananian C, Sharpe PA, et al. Correlates of physical activity in people with arthritis: Review and recommendations. *J Phys Activ Health*. 2005;2(2):230–52.
20. Der Ananian Ch, Wilcox S, Watkins K, et al. Factors associated with exercise participation in adults with arthritis. *J Aging Phys Act*. 2008;16(2):125–43.

Изучение показателей функции внешнего дыхания и их взаимосвязи с клинической активностью больных ревматоидным артритом

Д.В. Бестаев, А.В. Волков, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia Kashirskoe Shosse, 34A, Moscow, 115522 Russia

Контакты: Давид Владимирович Бестаев davidbestaev@rambler.ru

Contacts: David Bestaev davidbestaev@rambler.ru

Поступила 04.03.14

У больных ревматоидным артритом (РА) нередко выявляют патологию легких. Для оценки функциональной способности легких широко практикуется исследование функции внешнего дыхания (ФВД).

Цель исследования – оценка ФВД у больных РА.

Материал и методы. В исследование включено 155 больных РА. Для определения показателей ФВД (диффузионной способности легких – ДСЛ, форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ, объема форсированного выдоха за 1 с – ОВФ1, общей емкости легких – ОЕЛ, отношения ОВФ1/ФЖЕЛ – модифицированный индекс Тиффно) использовали бодиплетизмограф MasterScreen Body (Erich Jaeger). ДСЛ измерялась методом одиночного вдоха. Параметры ФВД были выражены как процент от должного значения для данного пола, возраста и роста пациента.

Результаты. Из 155 обследованных больных РА снижение показателя ДСЛ выявлено у 107 (69%), причем у 87 (81%) пациентов это снижение было ниже 10% от должных величин. Анализ состояния показателей ФВД отразил снижение ОВФ1 у 48 (31%) больных, ФЖЕЛ – у 41 (27%), а ОЕЛ – у 36 (23%). У 27% больных определен рестриктивный тип вентиляции легких, бронхообструкция – у 31% пациентов, изолированное снижение величины ДСЛ – у 12% больных РА. В 31% случаев отклонений параметров ФВД от нормальных величин не выявлено. В процессе нашего исследования была выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь между клинической активностью РА и уровнем ДСЛ ($r = -0,59$; $p < 0,05$).

Заключение. Наше исследование выявило высокую частоту изменения показателей ФВД у больных РА. В большинстве случаев изменение демонстрировала ДСЛ. У пациентов с РА преобладали обструктивные изменения. Высокий процент курильщиков среди больных РА с обструктивным типом вентиляции может свидетельствовать о влиянии табакокурения на развитие бронхообструкции. Наша работа выявила значимую взаимосвязь между степенью активности РА и величиной ДСЛ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; функция внешнего дыхания; рестриктивные вентиляционные нарушения; обструктивные вентиляционные нарушения; курение.

Для ссылки: Бестаев ДВ, Волков АВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Изучение состояния некоторых показателей функции внешнего дыхания и их взаимосвязи с клинической активностью больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):192–194.

A STUDY OF SOME PARAMETERS OF THE EXTERNAL RESPIRATORY FUNCTION AND THEIR RELATIONSHIP TO THE CLINICAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

D.V. Bestaev, A.V. Volkov, D.E. Karateev, E.L. Nasonov

Pulmonary pathology is diagnosed in patients with rheumatoid arthritis (RA). The external respiratory function (ERF) examination is widely used to assess the functional capacity of the lungs.

Objective. To evaluate ERF in patients with RA.

Material and methods. The study included 155 patients with RA. A MasterScreen Body plethysmograph (Erich Jaeger) was used to determine the ERF parameters (diffusing lung capacity, DLC; forced inspiratory vital capacity, FIVC; forced expiratory volume in 1 second, FEV1; total lung capacity, TLC; the FEV1/FIVC ratio, and the modified Tiffeneau index). DLC was measured by the single-breath method. ERF parameters were represented as a percentage of the appropriate value for a given gender, age, and height of the patient.

Results. Of the 155 examined patients with RA, a decrease in the DLC parameter was detected in 107 (69%), while in 87 (81%) patients, the decrease was less than 10% of the proper values. An analysis of the state of the ERF parameters revealed a decrease in FEV1 in 48 (31%) patients, FIVC in 41 (27%) patients, and TLC in 36 (23%) patients. The restrictive type of lung ventilation was determined in 27% of patients, bronchial obstruction in 31% of patients, an isolated decrease in DLC in 12% of patients with RA. In 31% of cases, no deviations of the ERF parameters from normal values were found. A statistically significant negative correlation between the clinical activity of RA and the DLC level ($r = -0,59$; $p < 0,05$) was found.

Conclusion. The study revealed a high frequency of variation in the ERF parameters in patients with RA. In most cases, the variation was demonstrated by DLC. The obstructive changes were prevalent among RA patients. The high percentage of smokers among RA patients with the obstructive type of ventilation may indicate the influence of smoking on the development of bronchial obstruction. Our work revealed the significant relationship between the degree of RA activity and the DLC value.

Keywords: rheumatoid arthritis; external respiratory function; restrictive ventilatory disorders; obstructive ventilatory disorders; smoking.

Reference: Bestaev DV, Volkov AV, Karateev DE, Nasonov EL. A study of the state of some parameters of the external respiratory function and their relationship to the clinical activity of patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):192–194.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-192-194>

Ревматоидный артрит (РА) – воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) периферических суставов и системным иммуновоспалительным поражением внутренних органов [1].

Довольно часто у больных РА выявляют патологию легких [2]. Для оценки функциональной способности легких широко практикуется исследование функции внешнего дыхания (ФВД). При этом выявляются как рестриктивные, так и обструктивные изменения. Рестриктивные вентиляционные нарушения спирометрически чаще всего проявляются снижением показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) при простой и форсированной спирометрии. Однако в соответствии с общепринятыми рекомендациями рестриктивное нарушение окончательно подтверждается снижением показателя общей емкости легких (ОЕЛ) при проведении бодиплетизмографии. Ранним проявлением рестрикции при развитии интерстициальных поражений легких (ИПЛ) является повышение соотношения объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и ФЖЕЛ (ОФВ1/ФЖЕЛ) еще до снижения показателей статических объемов ЖЕЛ и ОЕЛ.

Если патологический процесс обратим, то в первую очередь к норме возвращаются показатели статических объемов, и только после этого восстанавливается соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ.

Особо следует отметить значение бронхиальной обструкции, клинические признаки которой отмечаются практически у 30% больных ИПЛ. Для диагностики бронхиальной обструкции используются легочные функциональные тесты. Наиболее надежными и воспроизводимыми являются ФЖЕЛ и ОФВ1. По мере того как развивается бронхиальная обструкция, ОФВ1 обычно снижается в большей степени, чем ФЖЕЛ. Важным является определение индекса Тиффно (процентное соотношение ОФВ1 и ФЖЕЛ). Бронхиальная обструкция почти всегда проявляется снижением индекса Тиффно ниже 70%. А прогрессирующее снижение ОФВ1 с течением времени является одним из характерных признаков обструкции [3–7].

Изменения функциональных легочных тестов могут иметь и смешанный характер.

Диффузионная способность легких (ДСЛ) как наиболее ранний функциональный показатель патологии легких начинает снижаться еще до развития рестриктивных нарушений и прогрессивно уменьшается с течением времени. Изолированное снижение ДСЛ может отражать субклиническое вовлечение легких в патологический процесс [5–8].

Цель исследования – оценка функции внешнего дыхания у больных РА.

Материал и методы

В исследование включено 155 больных РА, достоверным по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. Среди обследуемых женщин было 118 (76,1%), мужчин – 37 (23,9%). Средний возраст больных составил $55,3 \pm 10,3$ года. Длительность РА в среднем была $14,3 \pm 8,9$ года. Серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) оказались 82% больных, а по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 86%. Активность РА по DAS28 составила в среднем

$5,87 \pm 2,5$. Распределение больных в зависимости от рентгенологической стадии РА было следующим: I стадия – у 17 (10,9%) пациентов, II – у 59 (38,1%), III – у 42 (27,1%), IV – у 37 (23,9%). Большинство больных (71%) в качестве базисной терапии получали метотрексат в дозе 10–25 мг/нед, лефлуномид в дозе 20 мг/сут – 46%, нестероидные противовоспалительные препараты постоянно или периодически – 78% обследуемых. Глюкокортикоиды принимали 64% пациентов, в то время как терапию генно-инженерными биологическими препаратами – 55% больных.

Для определения показателей ФВД (ДСЛ, ФЖЕЛ, ОВФ1, ОЕЛ, ОВФ1/ФЖЕЛ – модифицированный индекс Тиффно) использовали бодиплетизмограф MasterScreen Body (Erich Jaeger, Германия). ДСЛ измерялась методом одиночного вдоха. Параметры ФВД были выражены как процент от должного значения для данного пола, возраста и роста пациента [3].

Результаты исследования обрабатывались с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена, анализ качественных признаков осуществлен с помощью таблиц сопряженности, при этом применялся двусторонний точный критерий Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 155 обследованных больных РА снижение показателя ДСЛ выявлено у 107 (69%), причем у 87 (81%) пациентов это снижение было ниже 10% от должных величин. Анализ состояния показателей ФВД показал снижение ОВФ1 у 48 (31%) больных, ФЖЕЛ – у 41 (27%), а ОЕЛ – у 36 (23%; рис.1).

У 27% больных в ходе проведения спирометрии определен рестриктивный тип вентиляции легких, в то время как с бронхообструкцией оказалось 31% пациентов. Изолированное снижение величины ДСЛ обнаружено у 12% больных РА. У 31% пациентов РА отклонений параметров ФВД от нормальных величин не выявлено (см. таблицу).

Хотелось бы отметить, что среди 37 обследованных мужчин у 29 (78%) выявлен обструктивный тип вентиляции легких, из них курильщиками были 21 (72%). Из 19 женщин, имевших по данным ФВД бронхообструкцию, курильщиками оказались 10 (53%). Кроме того, среди больных РА, у которых параметры ФВД были без отклонений, с отягощенным анамнезом табакокурения были

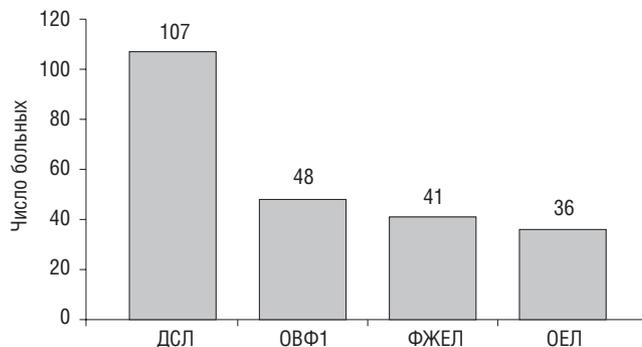


Рис. 1. Число больных РА с нарушением ФВД

Показатель	Больные РА (n=155)			
	рестрикция (n=41)	обструкция (n=48)	изолированное снижение ДСЛ (n=18)	ФВД без отклонения (n=48)
ФЖЕЛ, %	71,8±18,2	92,1±13,4	96,8±10,5	100,2±11,3
ОФВ1, %	76,9±14,7	71,5±13,2	82,8±14,2	94,7±14,2
ОЕЛ, %	71,4±15,2	77,5±18,2	81,8±12,7	88,4±12,5
ДСЛ, %	61,7±13,4	72,7±14,8	71,1±11,7	82,5±13,7
Индекс Тиффно, %	91,7±11,2	74,1±15,3	80,6±14,2	81,7±18,3

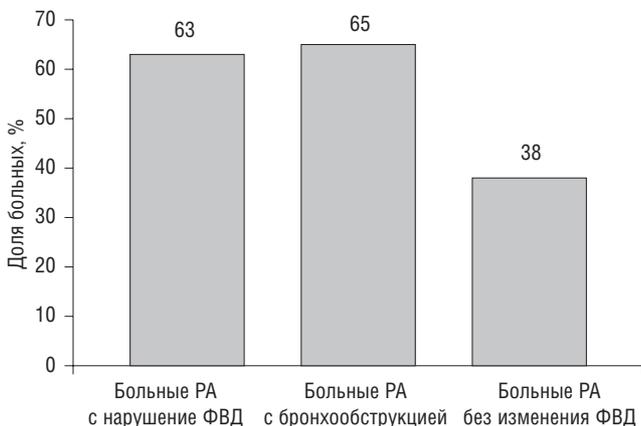


Рис. 2. Процент больных РА с анамнезом табакокурения

18 (38%; рис. 2). Высокая доля курильщиков (65%) среди больных РА с обструктивным типом вентиляции может говорить о роли табакокурения в патогенезе бронхообструкции.

Для изучения взаимосвязей активности РА и параметров ФВД мы оценили индекс DAS28 у больных с отклонениями и без отклонений функциональных показателей легких.

Средний уровень активности РА по DAS28 у больных с нарушением ФВД был достоверно выше, чем у пациентов с сохраненной ФВД (6,1±3,9 и 5,03±2,5 соответственно; p<0,05). В процессе нашего исследования была выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь между клинической активностью РА и уровнем ДСЛ (r = -0,59; p<0,05).

ЛИТЕРАТУРА

- Насонова ВА, Насонов ЕЛ, редакторы. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей. Москва: Литтерра; 2003. 448 с. [Nasonova VA, Nasonova EL, editors. *Ratsional'naya farmakoterapiya revmaticheskikh zabolevanii: Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei* [Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases: The management for practicing doctors]. Moscow: Litterra; 2003. 448 p.]
- Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2005;25(6):429–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-004-0472-y>. Epub 2004 Jul 28.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al; ATS/ERS task force. Standardization of spirometry. *Eur Resp J.* 2005;26(2):319–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>.
- Doyle JJ, Ehasson AH, Argyros GJ, et al. Prevalence of pulmonary disorders in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2000;19(3):217–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s100670050160>.
- Черняк АВ, Неклюдова ГВ. Диффузионная способность

Таким образом, наше исследование выявило высокую частоту изменения ФВД у больных РА. Из всех показателей ФВД в большинстве случаев изменение демонстрировала ДСЛ. Оценка индекса Тиффно показала преобладание обструктивных изменений у пациентов с РА с нарушением ФВД. Среди больных РА, имевших обструктивный тип вентиляции легких, были преимущественно мужчины; кроме того, большинство из них оказались курильщиками. Высокий процент курильщиков среди больных РА, показанный в нашем исследовании, свидетельствует о значимой роли курения как в патогенезе РА, так и в развитии патологии легких при этом системном заболевании. Наша работа выявила значимую взаимосвязь между степенью активности РА и величиной ДСЛ.

Итак, определение показателей ФВД у больных РА является необходимым и важным, а также, что немаловажно, доступным инструментом, который позволяет не только оценить функциональное состояние легких, но и, вероятно, контролировать активность и прогрессирование иммунопатологического процесса в легких при РА.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

легких. В кн.: Функциональная диагностика в пульмонологии. Практическое руководство. Под ред. А.Г. Чучалина. Москва: Атмосфера; 2009. 94 с. [Chernyak AV, Neklyudova GV. *Diffuzionnaya sposobnost' legkikh. V kn.: Funktsional'naya diagnostika v pul'monologii. Prakticheskoe rukovodstvo* [Diffusive ability of lungs. In: Functional diagnostics in pulmonology. Practical guidance]. Chuchalina AG, editor. Moscow: Atmosfera; 2009. 94 p.]

- Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2005;25(6):429–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-004-0472-y>.
- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope) – restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21575>.
- Baka Z, Buzas E, Nagy G. Rheumatoid arthritis and smoking: putting the pieces together. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):238–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2751>.

Новые аспекты лечения хронической боли: многоцентровое открытое клиническое испытание препарата Кетонал Дуо у больных с дегенеративными заболеваниями суставов

Н.В. Чичасова, Р.Г. Камалова, Т.В. Плаксина, А.А. Попов

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia Trubetskaya Str., 8, Bld 2, Moscow, 119991

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова kafedrarheum@yandex.ru

Contacts: Natal'ya Chichasova kafedrarheum@yandex.ru

Поступила 27.02.13

В статье представлены данные многоцентрового открытого исследования по оценке эффективности, безопасности применения и комплаентности приема препарата Кетонал Дуо у 602 больных остеоартрозом (ОА). Длительность исследования составила 28 дней. Препарат продемонстрировал достоверный обезболивающий эффект и хорошую переносимость, развитие неблагоприятных реакций отмечено у 4,7% больных. Эффект отмечался у 97,9% больных ОА по мнению врача и у 99,1% по оценке самих пациентов. По мнению большинства больных и врачей, препарат максимально удобен.

Ключевые слова: остеоартроз; Кетонал Дуо; оценка эффективности и безопасности; комплаентность.

Для ссылки: Чичасова НВ, Камалова РГ, Плаксина ТВ, Попов АА. Новые аспекты лечения хронической боли: многоцентровое открытое клиническое испытание препарата Кетонал Дуо у больных с дегенеративными заболеваниями суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):195–201.

NEW ASPECTS OF TREATING CHRONIC PAIN: MULTICENTER, OPEN-LABEL CLINICAL TRIAL OF MEDICATION KETONAL DUO IN PATIENTS WITH DEGENERATIVE JOINT DISEASES

N.V. Chichasova, R.G. Kamalova, T.V. Plaksina, A.A. Popov

The results of multicenter, open-label trial aimed at assessing the effectiveness, safety, and compliance of medication Ketonal Duo in 602 patients with osteoarthritis (OA) are presented. The trial duration was 28 days. The medication demonstrated a reliable analgesic effect and good tolerance; adverse events were observed in 4.7% of patients. The effect was observed in 97.9% of patients with OA according to the physician's opinion and in 99.1% as reported by the patients. Most patients and physicians consider the medication to have maximal convenience.

Keywords: osteoarthritis; Ketonal Duo; evaluation of the effectiveness and safety; compliance.

Reference: Chichasova NV, Kamalova RG, Plaksina TV, Popov AA. New aspects of treating chronic pain: multicenter, open-label clinical trial of medication Ketonal Duo in patients with degenerative joint diseases. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):195–201.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-195-201>

Заболевания периферических суставов и позвоночника широко распространены в популяции. Частота поражения суставов и окружающих их тканей увеличивается с возрастом, что создает для врача определенные трудности в связи с необходимостью проведения анальгетической и противовоспалительной терапии у пациентов с коморбидными состояниями, нуждающимися в сопутствующей терапии. Остеоартроз (ОА) — самое частое заболевание суставов, клинические симптомы которого в целом наблюдаются более чем у 10% населения земного шара [1]. Основные проблемы, связанные с лечением ОА, определяются развитием хронического синовита, болевого синдрома, дегенерацией суставного хряща и изменениями субхондральной кости, что приводит к постепенному ухудшению качества жизни больных. Известно, что ОА является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности, уступая в этом только ишемической болезни сердца. Хотя рентгенологические признаки ОА обнаруживаются значительно чаще, чем кли-

нические, частота и тех, и других увеличивается с возрастом [2].

При ОА необходимо надежное обезболивание больного, поскольку хроническая боль при этом заболевании коррелирует с уменьшением продолжительности их жизни даже в большей степени, чем наличие сопутствующих потенциально urgentных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и др. [3]. Поэтому нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие анальгетическими и противовоспалительными качествами, являются наиболее часто назначаемыми при лечении хронической боли средствами. По данным проведенного в Европе опроса врачей общей практики, ревматологов и больных, страдающих РА, ОА и другими ревматическими заболеваниями, НПВП назначают 82% врачей общей практики, 84% ревматологов. 78% больных с артритом получают НПВП, и только 16% лечатся другими методами (диета, физические упражнения, физиотерапия, ортопедические приспособления) [4].

С другой стороны, возможность развития НПВП-гастропатии [5, 6], особенно у лиц пожилого возраста, двукратное увеличение риска развития застойной сердечной недостаточности (ЗСН), риска госпитализации по этому поводу [7, 8], а также увеличение риска нарастания ЗСН у лиц, имеющих ее, в 10,5 раза [6] ставят перед врачом задачу подбора наиболее эффективного и безопасного препарата. Внедрение в практику селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) позволило снизить частоту развития неосложненной НПВП-гастропатии. Однако практика показывает, что у больных с наличием факторов риска повреждения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) частота развития язв и эрозий верхних отделов ЖКТ возрастает и на фоне приема селективных ингибиторов ЦОГ2 [6, 9]. Исследование, проведенное методом случай–контроль в Финляндии [10], продемонстрировало, что в отношении частоты развития желудочно-кишечных кровотечений за 5-летний период наблюдения селективные НПВП не имели преимуществ в сравнении с рядом неселективных НПВП: ибупрофеном, напроксеном, кетопрофеном и диклофенаком (рис. 1).

Прием селективных ингибиторов ЦОГ2 и неселективных НПВП связан с увеличением риска кардиоваскулярных осложнений, и при наличии сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы эти препараты нередко комбинируются с низкими дозами аспирина, что еще более увеличивает риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ.

Выраженность синовита и боли при ОА подчас бывает довольно сильной, поэтому сами больные предпочитают препараты с более выраженным анальгетическим действием. По данным отечественных авторов, неселективные НПВП принимают 72% больных, поступающих в терапевтические стационары [11].

В нашей стране широко используется производное пропионовой кислоты препарат кетонал (кетопрофен). Известно, что его обезболивающее действие выше, чем у ибупрофена, диклофенака и индометацина. Его высокая эффективность и хорошая переносимость были показаны в наших исследованиях [11, 12]. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики кетонала – быстрая абсорбция в ЖКТ, легкое проникновение в полость сустава и длительная задержка препарата в синовиальной жидкости, что в сочетании с коротким периодом полужизни (до 2 ч) и быстрой элиминацией препарата снижает риск развития серьезных нежелательных реакций (НР) [13]. По данным метаанализа исследований на большом контингенте больных (около 20 тыс.), кетопрофен обладает низким риском развития осложнений со стороны ЖКТ [14]. Кетонал с успехом используют для купирования острой боли в хирургии [15], онкологии [16], гинекологии [17]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что неселективные и умеренно селективные НПВП ингибируют синтез простагландинов хряща [18–26]. Было показано, что кетопрофен не оказывает существенного влияния на синтез протеогликанов хондроцитами в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [27], т. е. не оказывает отрицательного действия на суставной хрящ.

Недавно была зарегистрирована в России новая форма кетонала – Кетонал Дуо (КТД). Он отличается от обычных капсул способом высвобождения активного вещества. Капсулы с модифицированным высвобождением содержат два вида пеллет:

- белые (около 60% от общего количества) – высвобождают кетопрофен в желудке;
- желтые (около 40%), покрытые оболочкой, – высвобождают кетопрофен в кишечнике

Белые пеллеты обеспечивают быстроту наступления терапевтического эффекта, а желтые – длительное противовоспалительное и анальгетическое действие. При этом

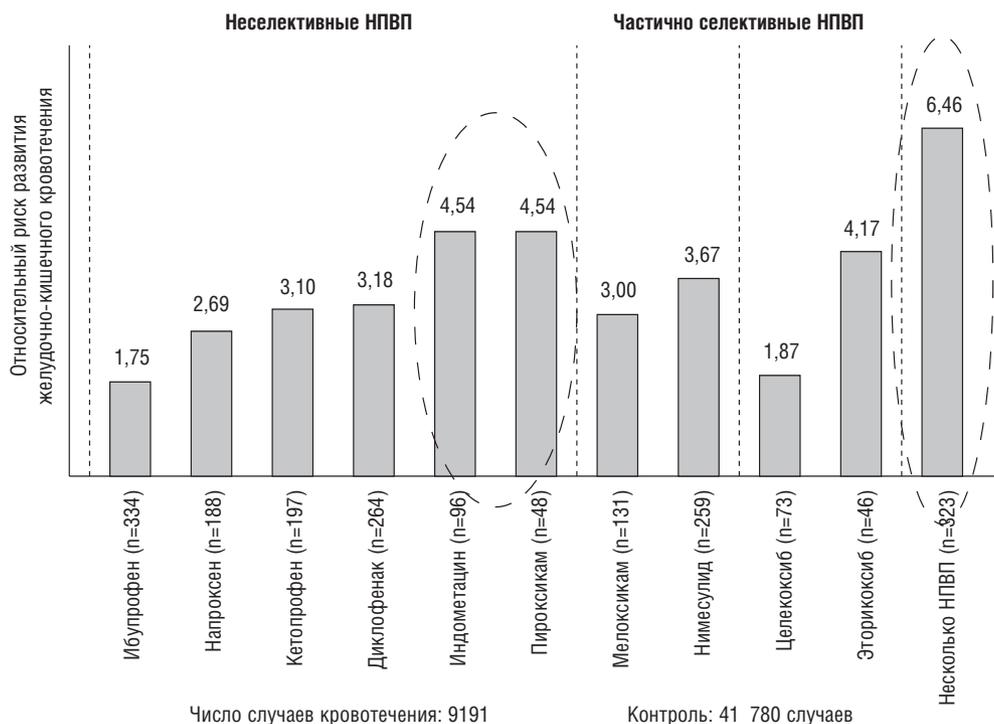


Рис. 1. Результаты исследования (случай–контроль): оценка относительного риска развития желудочно-кишечного кровотечения у пациентов, использующих НПВП

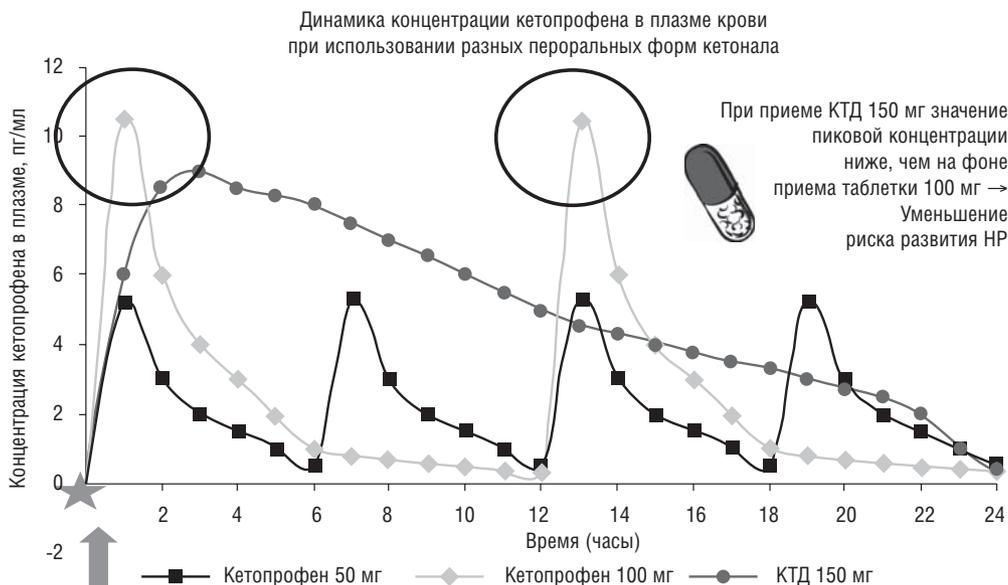


Рис. 2. Фармакокинетика капсул с модифицированным высвобождением

значительно снижается пиковая концентрация препарата в плазме, что обеспечивает уменьшение числа НП. После перорального приема одной капсулы с модифицированным высвобождением максимальная плазменная концентрация около 10 мкг/мл достигается к окончанию второго часа, а ее постепенное снижение происходит в течение 24 ч (рис. 2). Прием одной капсулы кетонала с модифицированным высвобождением препарата обеспечивает анальгетический и противовоспалительный эффект в течение суток. Биодоступность КТД не отличается от биодоступности других пероральных форм и составляет 90%, прием пищи не влияет на общую биодоступность кетопрофена, но уменьшает скорость всасывания препарата. В связи с этим для усиления действия препарата его желательно назначать в вечерние часы.

Ранее нами было проведено открытое исследование эффективности и безопасности приема КТД 25 больными гонартрозом в течение 4 нед [28]. Эффект отмечен у всех больных, причем в 62,5% случаев он расценивался как отличный (полное купирование боли), в 37,5% – как очень хороший. Средние значения выраженности боли, скованности и ограничения функций по индексам WOMAC и Леккена за месяц приема КТД уменьшались достоверно на 50–60% ($p < 0,05–0,01$). Отмечено, что вечерний прием КТД более эффективен. Лишь в одном случае наблюдалась аллергическая реакция, у остальных больных переносимость препарата была хорошей.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности, безопасности и комплаентности использования КТД в лечении ОА в дозе 150 мг/сут в амбулаторной практике.

Материал и методы

Исследование проведено в 10 клинических центрах (Барнаул, Екатеринбург, Иркутск, Красноярск, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Самара, Санкт-Петербург, Уфа) терапевтами и ревматологами. При оценке безопасности врачи обеих специальностей использовали одни и те же критерии, и данные, полученные ревматологами и терапевтами, объединены. При оценке эффективности

использовались две группы критериев: динамика боли по ВАШ в покое оценивалась только терапевтами (у 303 больных), боль по ВАШ при движении – терапевтами и ревматологами (у 413 больных), а индексы WOMAC, Леккена, припухлость в области сустава оценивались только врачами-ревматологами. В исследование всего было включено 602 больных с первичным ОА, которые приняли хотя бы одну дозу препарата (из них 482 пациента лечили терапевты и 120 пациентов – ревматологи). Из статистического анализа эффективности были исключены 189 пациентов в связи с различными нарушениями протокола. Поэтому оценка эффективности проводилась у 3/4 пациентов.

В исследование при условии подписания добровольного информированного согласия включались больные, соответствующие следующим критериям:

1. Возраст 18 лет и старше.
 2. Наличие первичного ОА.
 3. У пациентов, принимающих медленнодействующие препараты для лечения ОА, их доза оставалась неизменной в течение ≥ 3 мес до включения в исследование.
 4. Наличие потребности в приеме НПВП в течение как минимум 1 мес.
 5. Уровень боли по ВАШ в покое ≥ 40 мм.
- Критериями исключения были:
1. Нежелание участвовать в исследовании.
 2. Наличие противопоказаний к назначению КТД или другого НПВП.
 3. Деменция или другое психическое заболевание, затрудняющее контакт с пациентом.
 4. Тяжелое нестабильное течение соматических заболеваний и другие состояния, которые могут потенциально помешать пациентам закончить исследование.
 5. Злокачественные новообразования.
 6. Наличие других ревматических заболеваний.
 7. Острое поражение слизистой оболочки ЖКТ в течение 1 мес до включения в исследование.

По протоколу допускался прием стабильной сопутствующей терапии по поводу коморбидных заболеваний. Не разрешался прием других НПВП, антикоагулянтов и ингибиторов агрегации тромбоцитов, за исключением

Таблица 1 Причины досрочного прекращения приема КТД больными

Причина	Доля больных, %	Валидизированный процент больных
НР	6,5	8,7
Финансовые ограничения	1,6	2,2
Досрочное прекращение приема препарата в связи с прекращением боли	61,3	82,6
Неэффективность, забывчивость	1,6	2,2
Забывчивость, несмотря на эффективность	1,6	2,2
Другое	1,6	2,2
Всего	74,2	100,0
Нет данных	25,8	
Всего	100	

приема аспирина в дозе 325 мг/сут, а также внутрисуставное введение препаратов.

КТД назначали по 150 мг/сут на 28 дней. Другие НПВП отменяли за 3 дня до начала лечения КТД.

Статус больного оценивали до назначения КТД и на 24–28-й день после назначения. Учитывались следующие параметры:

1. Оценка больным и врачом удобства приема КТД по 10-балльной шкале.
2. Интенсивность боли по ВАШ в покое и при движении.
3. Индекс Леккена.
4. Индекс WOMAC.
5. Наличие или отсутствие припухлости пораженных суставов.

В конце исследования проводилась оценка эффективности терапии врачом-исследователем и пациентом (раздельно) с использованием следующих градаций:

- a) отличный эффект – нормализация всех показателей;
- b) хороший эффект – уменьшение оцениваемых параметров на 40–50%;
- c) удовлетворительный эффект – уменьшение оцениваемых параметров на 20–30%;
- d) отсутствие эффекта – уменьшение оцениваемых параметров менее чем на 20% или ухудшение.

Оценку переносимости исследуемого препарата проводили по субъективным жалобам пациента и по данным физикального осмотра. Всю информацию вносили в индивидуальную карту пациента (ИКП). Математический анализ проведен с применением методов вариационной статистики. Статистическую значимость изменений клинических параметров оценивали с помощью парных критериев Стьюдента, Уилкоксона, χ^2 .

Проведение исследования было одобрено локальными этическими комитетами клинических баз всех центров.

Из 602 пациентов коксартроз был у 81, гонартроз – у 258, узелковый артроз – у 5, генерализованный ОА – у 241 и 4 больных имели клиническую картину поражения мягких тканей в области плечевого сустава на фоне ОА, в 13 ИКП локализация ОА не была указана. Пол больных был указан в 579 ИКП, среди пациентов преобладали женщины, мужчин было только 29% (169 из 579). Возраст больных варьировал от 21 года до 98 лет (в среднем $59,8 \pm 12$ года). У молодых больных диагноз ОА ставился на основании рентгенологических изменений в коленных суставах (2-я стадия ОА по Келлгрэну) и наличия болей механического характера при исключении воспалительных заболеваний суставов. Длительность заболевания составила в среднем $9,2 \pm 6,8$ года. Сопутствующие заболевания отмечены у 521 (86,5%) пациента. Среди сопутствующих заболеваний преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (405 больных, 67,3%) и ЖКТ (257 больных, 42,7%). Из больных, принимавших до включения в исследование НПВП, 33,1% причиной замены его на другой препарат назвали плохую эффективность, 52,6% – плохую переносимость и 6% – и плохую эффективность, и плохую переносимость. Исходя из индивидуальных особенностей болевого синдрома у больных ОА, 79% пациентов принимали КТД в утренние часы. Полностью завершили исследование 418 (85%) больных. Досрочно выбыли 74 пациента, из них из-за непереносимости (аллергическая реакция) – один, остальные в связи с полным купированием симптоматики или по организационным причинам (табл. 1).

Результаты

К началу исследования *выраженность боли* в покое по ВАШ варьировала от 40 до 90 мм (медиана 50 мм), боли при движении – от 34 до 100 мм (медиана 80 мм). К концу исследования отмечалась достоверная положительная динамика боли: боль в покое варьировала от 0 до 90 мм (медиана 20 мм), боль при движении – от 0 до 90 мм (медиана 30 мм; табл. 2). При оценке боли использовали также следующие градации: 0 мм – нет боли, 1–39 мм – слабая, 40–69 мм – умеренная, 70–100 мм – выраженная боль. Через 4 нед приема КТД у 80% больных боль в покое и 63% больных боль при движении либо отсутствовала, либо была слабой (рис. 3), к концу исследования выраженные боли при движении отметили лишь 3,6% пациентов ($p < 0,001$).

Отличный и хороший эффект терапии врачи отметили в 76,4% случаев, а больные – в 78,5% (рис. 4), отсутствие эффекта по мнению врачей было у 2,1% больных, а по мнению пациентов – у 0,9%. Таким образом, доля ответивших на терапию КТД составила 97,9% по мнению врача и 99,1% по мнению пациента.

Ревматологами, кроме того, оценивались индекс Леккена, индекс WOMAC и наличие припухлости (оценено у 110 больных).

Таблица 2 Динамика изучаемых параметров на фоне 28-дневного приема КТД, $M \pm SD$

Параметр	Выраженность боли (ВАШ), мм		АД, мм рт. ст. (n=551)		Пuls, уд/мин (n=551)
	в покое (n=303)	при движении (n=413)	систолическое	диастолическое	
Исходно	56,3±12,3	75,8±13,0	132,1±15,6	82,6±9,4	74,5±7,8
К концу исследования	20,0±17,0*	31,0±21,0*	128,0±12,3	80,5±7,4	72,0±6,2

Примечание. * – $p < 0,001$. SD – стандартное отклонение, АД – артериальное давление.

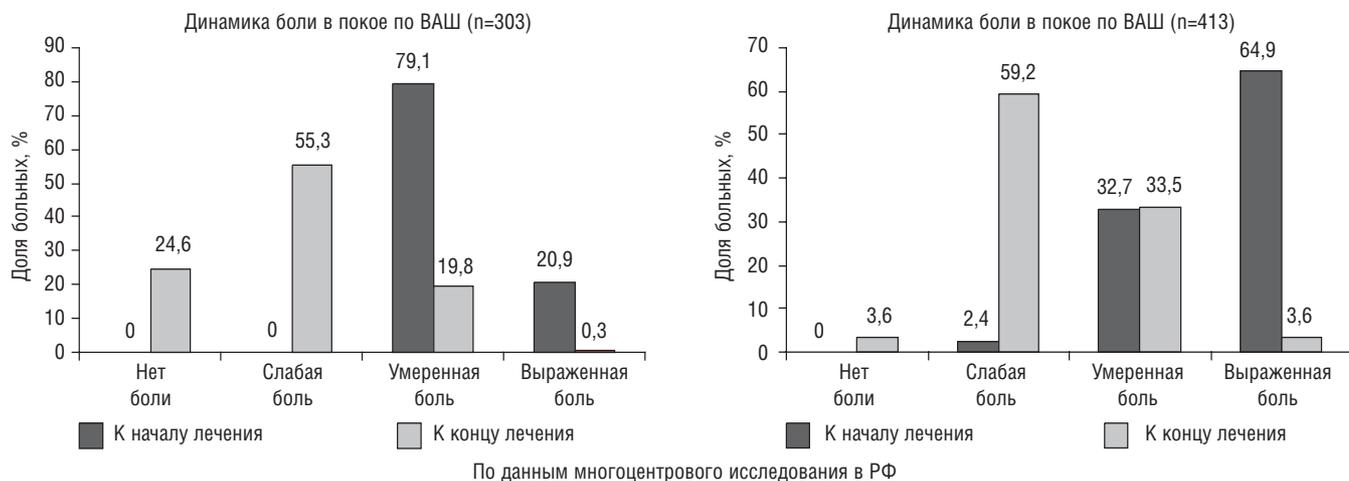


Рис. 3. Динамика боли в покое и при движении (ВАШ, мм) у больных ОА

Индекс Леккена был оценен у 74 пациентов с изолированным ОА коленного или тазобедренного сустава при включении в исследование и во время заключительного визита. Его медиана снизилась соответственно с 13,4 до 8,2 балла ($p < 0,001$).

Индекс WOMAC снизился на $28 \pm 21,8$ мм, при этом боль уменьшилась на $7,5 \pm 6,3$ мм, скованность – на $2,5 \pm 2,2$ мм, функциональные ограничения – на $17,9 \pm 15,2$ мм ($p < 0,001$ для всех переменных).

У 71% пациентов, имевших **припухлость суставов** при включении в исследование, на заключительном визите она отсутствовала.

Оценка переносимости терапии. Всего за время исследования была зарегистрирована 41 НР у 28 (4,7%) больных (от 1 до 4 НР у одного пациента). Серьезных НР зафиксировано не было. Наиболее часто встречались жалобы со стороны ЖКТ: изжога у 7 (1,2%) больных, тошнота у 5 (0,8%), гастралгии – у 11 (1,8%), у 2 (0,3%) отмечен жидкий стул. В 1 (0,2%) случае отмечено развитие аллергической реакции, что послужило поводом к отмене препарата, и еще у трех больных КТД был отменен из-за диспепсического синдрома. По мнению исследователей, с приемом КТД было связано повышение АД у 3 (0,5%) и кровоизлияние в склеру глаза – у 1 (0,2%) пациента, в остальных случаях жалоб связь с приемом препарата отмечена исследователями как сомнительная. Выраженность симптомов непереносимости у 17 (2,8%) больных была слабой и у 10 (1,7%) – средней тяжести. Длительность связанных с приемом КТД НР составляла в среднем $4,4 \pm 5,0$ дня (от 1 до 27 дней). Самостоятельно купировалась тошнота в одном случае, в остальных случаях была назначена сопутствующая терапия.

Систолическое и диастолическое АД до назначения КТД и после 4 нед его приема оценивались у 551 больного как показатели безопасности: они не только не имели тенденции к повышению, но даже претерпели небольшое снижение (на 4,2 мм рт. ст. для систолического и на 2,6 мм рт. ст. для диастолического АД). Наблюдалось урежение числа сердечных сокращений (ЧСС) на 1,8 уд/мин ($p < 0,00001$). Вероятно, такое изменение показателей гемодинамики связано с уменьшением боли.

Оценка удобства использования препарата Кетонал Дуо по 10-балльной шкале. Максимальное удобство оценивалось как 10 баллов. Врачами удобство использования

КТД оценено у 377 больных, и 381 пациент также дал свою оценку удобства использования препарата. Полученные данные представлены в табл. 3. Как видно из таблицы, по мнению большинства больных и врачей препарат максимально удобен – медиана и 75-й перцентиль распределений обеих оценок равны 10 баллам.

Обсуждение

Настоящее исследование было проведено в условиях клинической практики, приближенной к реальным условиям. Большинство пациентов имели коморбидную патологию, хотя лица с тяжелыми заболеваниями и высоким риском кардиоваскулярных и желудочно-кишечных осложнений не включались, что в целом соответствует тактике практикующего врача при назначении и выборе НПВП. Большая доля ответивших на терапию была ожидаемой, поскольку высокая эффективность кетонала для купирования болевого синдрома, обусловленного ОА, уже была неоднократно продемонстрирована в предыдущих исследованиях [28, 29].

По данным, полученным в ходе открытого и многоцентрового открытого испытаний КТД у больных с патологией суставов и позвоночника, были подтверждены высокие эффективность и безопасность препарата. КТД эффективен более чем у 98% больных ОА различной локали-



Рис. 4. Глобальная оценка эффективности лечения КТД больных ОА по данным многоцентрового исследования

Таблица 3 Описательная статистика для оценки удобства использования КТД врачом и пациентом, баллы

Оценка удобства применения КТД	Число больных	Среднее значение	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Перцентили		
						25-й	50-й (медиана)	75-й
Врачом	377	9,5995	0,99469	0,00	10,00	10,0000	10,0000	10,0000
Пациентом	381	9,5320	1,08496	0,00	10,00	10,0000	10,0000	10,0000

зации. Он не вызывает тяжелых НР, не влияет на уровень АД и ЧСС. Хорошая переносимость и отсутствие серьезных НР связаны с благоприятным профилем безопасности собственно кетопрофена. Прием его, с одной стороны, в меньшей степени, чем большинства других неселективных НПВП, негативно влияет на течение АГ, а по переносимости со стороны ЖКТ он сопоставим с селективными НПВП [10, 30].

Также важным аспектом безопасности КТД является разумный выбор суточной дозы в 150 мг, что меньше максимально разрешенной суточной дозы и позволяет, в случае необходимости, дополнительно принять еще 50 мг кетонала или применить кетонал-крем, не превысив максимальную дозу в 200 мг. Поскольку у большинства пациентов доза 150 мг КТД оказывала достаточный обезболивающий и противовоспалительный эффект, ни в одном случае не было зафиксировано превышения максимальной разрешенной суточной дозы.

Интересным оказалось и влияние приема КТД на пульс и АД. Несмотря на малую клиническую значимость снижения АД на 2 мм рт. ст., отмечалась высокая статистическая значимость изменений. Вероятно, снижение пульса и АД ассоциируется с уменьшением боли.

По мнению врача и больных, препарат удобен для приема, так что комплаентность при назначении КТД весьма высока (около 98%), а основной причиной пропуска приема препарата было полное купирование боли.

ЛИТЕРАТУРА

- Smith MM, Ghosh P. Osteoarthritis: Current status and future directions. *APLAR J Rheum.* 1998;2:27–53.
- Lawrence RC, Brummer JM, Bier F. Osteoarthritis prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes. *Ann Rheum Dis.* 1966;25(1):1–24.
- Sokka T, Pincus T. Abstract presented during the American College of Rheumatology 2005 Scientific Sessions. San Diego, California; 2005.
- Emery P. Considerations for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy: benefits. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1996;105:5–9; discussion 10–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009749609097231>.
- Richy F, Bruyere O, Eihgen O, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(7):759–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.015925>.
- Насонов ЕЛ, Лазебник ЛБ, Беленков ЮН и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва: Алмаз; 2006. 88 с. [Nasonov EL, Lazebnik LB, Belenkov YuN, et al. *Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov.* Klinicheskie rekomendatsii [Application of nonsteroid anti-inflammatory preparations. Clinical recommendations]. Moscow: Almaz; 2006. 88 p.]
- Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch Int Med.* 2000;160(6):777–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.6.777>.
- Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RMC, et al. NSAIDs associated with increase risk of congestive heart failure in elderly

Заключение
 В ходе многоцентрового открытого испытания препарата КТД у больных с патологией суставов и позвоночника были подтверждены высокие эффективность и безопасность препарата. Он эффективен более чем у 98% больных, не вызывает тяжелых НР, не влияет на уровень АД и ЧСС. Лучшую переносимость данной формы кетопрофена по сравнению с обычной отметили и зарубежные авторы при сравнительном исследовании переносимости обеих форм [31]. По мнению врача и больных, препарат удобен для приема, так что комплаентность при назначении КТД весьма высока (около 98%), а основной причиной пропуска приема препарата было отсутствие боли.

Таким образом, препарат КТД может быть рекомендован в качестве удобного и эффективного препарата при лечении дегенеративных заболеваний суставов.

Прозрачность исследования
 Исследование имело спонсорскую поддержку компании «Сандоз». Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях
 Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

- patients taking diuretics. *Arch Int Med.* 1998;158(10):1108–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.158.10.1108>.
- Каратеев АЕ, Коновалова НН, Литовченко АА и др. НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России. Клиническая медицина. 2005;83(5):33–8. [Karateyev AYe, Konovalova NN, Litovchenko AA, et al. A NSAID-associated alimentary tract disease in patients with rheumatism in Russia. *Klinicheskaya meditsina.* 2005;83(5):33–8. (In Russ.)]
- Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Grönroos JM, et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(8):923–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/0036520701192326>.
- Наумов АВ, Верткин АЛ, Мендель ОВ и др. Как повысить безопасность и эффективность «антиартрозной» терапии у больных с соматической патологией. Русский медицинский журнал. 2007;15(26):2012–9. [Naumov AV, Vertkin AL, Mendel' OV, et al. How to increase safety and efficiency of «antiartrozny» therapy at patients with somatic pathology. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2007;15(26):2012–9. (In Russ.)]
- Чичасова НВ, Насонов ЕЛ, Имамтединова ГР. Применение кетопрофена (Кетонал) в лечебной практике. Фарматека. 2003;5(68):30–2. [Chichasova NV, Nasonov EL, Imametdinova GR. *Primenenie ketoprofena (Ketonal) v lechebnoi praktike.* Farmateka [Application of ketoprofen (Ketonal) in medical practice. Farmateka]. 2003;5(68):30–2.]
- Williams RL, Upton RA. The clinical pharmacology of ketoprofen. *J Clin Pharm.* 1988; (12 Suppl):S13–22. DOI:

- <http://dx.doi.org/10.1002/j.1552-4604.1988.tb05971.x>.
14. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20000 patients. *Scand J Rheum*. 1989;83:21-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009748909101474>.
 15. Ветшев ПС, Ветшева МС. Принципы анальгезии в раннем послеоперационном периоде. Хирургия. 2002;(12):49-52. [Vetshev PS, Vetsheva MS. The principles of an analgeziya in the early postoperative period. *Khirurgiya*. 2002;(12):49-52. (In Russ.)]
 16. Новиков ГА, Вайсман МА, Прохоров БМ и др. Кетонал в лечении болевого синдрома у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований. Паллиативная медицина и реабилитация. 2002;(3):48-51. [Novikov GA, Vaisman MA, Prokhorov BM, et al. Ketonal in treatment of a pain syndrome at patients with wide-spread forms of malignant new growths. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*. 2002;(3):48-51. (In Russ.)]
 17. Айламазян ЭК, Ниаури ДА, Зиятдинова ГМ. Клинико-экономическое обоснование применения кетонала с целью обезболивания после эндоскопических вмешательств в гинекологии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2002;(6):51-3. [Ailamazyan EK, Niauri DA, Ziyatdinova GM. Application Cliniko-economic justification ketanol for the purpose of anesthesia after endoscopic interventions in gynecology. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2002;(6):51-3. (In Russ.)]
 18. Haskisson EC. Clinical aspects of chondroprotection. *Semin Arthritis Rheum*. 1990 Feb;19(4 Suppl 1):30-2. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172\(90\)90083-R](http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172(90)90083-R).
 19. Doherty M. Chondroprotection by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(8):619-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.48.8.619>.
 20. Brandt KD. The mechanism of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol Suppl*. 1991;27:120-1.
 21. Ostensen M. Cartilage changes in arthritis do non-steroidal antiphlogistics have positive or negative effects? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1991;111(7):838-40.
 22. Manicourt DH, Pita JC. Progressive depletion of hyaluronic acid in early experimental osteoarthritis in dogs. *Arthritis Rheum*. 1988;31(4):538-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310411>.
 23. Sweet MB, Thonar EJ, Immelman AR, Solomon L. Biochemical changes in progressive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1977;36(5):387-98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.36.5.387>.
 24. Thonar EJ, Sweet MB, Immelman AR, Lyons G. Hyaluronate in articular cartilage: age-related changes. *Calcif Tissue Res*. 1978;26(1):19-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02013228>.
 25. Holmes MW, Bayliss MT, Muir H. Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. *Biochem J*. 1988;250(2):435-41.
 26. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human articular cartilage. *Br J Pharmacol*. 2000;131(7):1413-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0703710>.
 27. Huber-Brunning O, Willbrinck B, Vanroy J, Vanderveen MJ. Potential influences of ketoprofen on human healthy and osteoarthritic cartilage in vitro. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1989;83:29-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009748909101475>.
 28. Чичасова НВ, Имамединова ГР. Симптом-модифицирующая терапия ОА: возможности Кетонала ДУО. *Consilium medicum*. 2010;(2):30-5. [Chichasova NV, Imametdinova GR. Symptom-modifitsiruyushchaya terapiya OA: vozmozhnosti Ketonala DUO. *Consilium medicum*. 2010;(2):30-5.]
 29. Шостак НА, Рябкова АА, Бабадаева НМ. Сравнительная эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов при болях в спине. Русский медицинский журнал, ревматология. 2003;11(15):860-2. [Shostak NA, Ryabkova AA, Babadaeva NM. Comparative efficiency of nonsteroid anti-inflammatory preparations at a back pains. *Russkii meditsinskii zhurnal, revmatologiya*. 2003;11(15):860-2. (In Russ.)]
 30. Чичасова НВ, Каневская МЗ, Имамединова ГР, Иголкина ЕВ. Кетопрофен в лечении хронических воспалительных заболеваний суставов. *Consilium Medicum*. 2007;9(8):124-8. [Chichasova NV, Kanevskaya MZ, Imametdinova GR, Igolkina EV. Ketoprofen in treatment of chronic inflammatory diseases of joints. *Consilium Medicum*. 2007;9(8):124-8. (In Russ.)]
 31. Morley KD, Bernstein RM, Hughes GRV, et al. A comparative trial of a controlled-release formulation of ketoprophen and a conventional capsule formulation of ketoprophen in patients with osteoarthritis of the hip. *Curr Med Res Opin*. 1984;9(1):28-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007998409109555>.

Синдром активации макрофагов у больных системным ювенильным артритом

С.Р. Родионовская, И.П. Никишина

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia Kashirskoe Shosse 34A, Moscow, 115522 Russia

Контакты: Ирина Петровна Никишина
irpetnik@yandex.ru

Contacts:
Irina Nikishina
irpetnik@yandex.ru

Поступила 03.03.14



С.Р. Родионовская – старший научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, канд. мед. наук
S.R. Rodionovskaya, Senior Researcher, the Laboratory of Rheumatic Diseases of Childhood with the Rehabilitation Group, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Candidate of Medical Sciences



И.П. Никишина – заведующая лабораторией ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, канд. мед. наук
I.P. Nikishina, Head of the Laboratory of Rheumatic Diseases of Childhood with the Rehabilitation Group, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Candidate of Medical Sciences

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Патогенетические механизмы синдрома активации макрофагов (САМ).
2. Клиническая картина и критерии диагностики.
3. Вопросы терапии: обоснованность и безопасность.

Issues discussed in the lecture:

1. Pathogenetic mechanisms of macrophage activation syndrome (MAS).
2. Clinical presentation and diagnostic criteria.
3. Therapy issues: the validity and safety

Синдром активации макрофагов (САМ) является одним из гистиоцитарных заболеваний, развивающихся из клеток макрофагального ряда, – гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (ГЛГ). Показано, что ревматические заболевания нередко сопровождаются развитием САМ, наиболее часто – при системном варианте ювенильного артрита (сЮА). Рассматриваются отдельные вопросы патогенеза с концепцией дефекта механизмов Т-клеточной цитотоксичности и снижения уровня активности естественных киллеров (НК), сопряженных с мутацией в гене, кодирующем перфорин, – *PRF1*, а также гиперпродукции Т-лимфоцитами и гистиоцитами ряда цитокинов (интерлейкина 1β – ИЛ 1β , интерферона γ , фактора некроза опухоли α , растворимого ИЛ2-рецептора), опосредованно ведущих к активации тканевых макрофагов и продукции провоспалительных цитокинов. Обсуждаются проблемы диагностики, связанные с низкой чувствительностью и специфичностью диагностических критериев гемофагоцитарного синдрома HLH 2010 г., опирающихся на молекулярную генетику и патоморфологическую диагностику ГЛГ. Представлены диагностические критерии синдрома активации макрофагов (2012), разработанные для сЮА, с ведущим значением тромбоцитопении, гиперферритинемии и патогистологических признаков гемофагоцитоза. Обращено внимание на необходимость диагностики субклинических и «мягких» форм САМ, выявления потенциальной группы риска и предотвращения развития САМ. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики, учитывая схожесть клинических проявлений с сЮА, терапевтической тактики с применением протокола HLH 2004 г., биологической терапии.

Ключевые слова: синдром активации макрофагов; гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; ювенильный артрит; ревматические заболевания; биологическая терапия.

Для ссылки: Родионовская СР, Никишина ИП. Синдром активации макрофагов у больных системным ювенильным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):202–208.

MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME IN PATIENTS WITH SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS

S.R. Rodionovskaya, I.P. Nikishina

Macrophage activation syndrome (MAS) is one of the histiocytic diseases developing from cells of a macrophage series, hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). Rheumatic diseases have been demonstrated to be often associated with the development of SAM, most often upon systemic juvenile arthritis (SJA). Certain issues have been discussed concerning pathogenesis with the concept of the defect of mechanisms of T-cell cytotoxicity and a reduction of the activity level of natural killer (NK) cells, which are associated with a mutation in the PRF1 gene encoding perforin, as well as the overproduction, by T-lymphocytes and histiocytes, of the number of cytokines (interleukin β – IL1 β , interferon γ , the tumor necrosis factor α , the soluble IL2-receptor), which indirectly lead to activation of tissue macrophages and production of proinflammatory cytokines. The diagnosis problems associated with the low sensitivity and specificity of the HLH 2010 diagnostic criteria for hemophagocytic syndrome, which are based on the molecular genetics and pathomorphological diagnosis of HLH, are discussed. The diagnostic criteria for macrophage activation syndrome (2012) developed for SJA are presented. Thrombocytopenia, hyperferritinemia, and pathohistological signs of hemophagocytosis are of greatest significance. Attention is paid to the need for the diagnosis of subclinical and mild forms of SAM, to identification of the potential risk groups, and prevention of SAM development. The problems of differential diagnosis are considered with allowance for the similarity of clinical manifestations with SJA, treatment tactics using the HLH 2004 protocol, and biological therapy.

Keywords: macrophage activation syndrome; hemophagocytic lymphohistiocytosis; juvenile arthritis; rheumatic diseases; biological therapy.

Reference: Rodionovskaya SR, Nikishina IP. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):202–208.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-202-208>

Системный вариант ювенильного артрита (сЮА) – одно из наиболее тяжелых соматических заболеваний детского возраста, занимающее в структуре всех клинических вариантов ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) от 5 до 15% [1]. По мере накопления научных знаний о иммунопатогенезе ЮИА все более очевидными становятся принципиальные различия сЮА и других клинических вариантов ЮИА, что позволяет рассматривать сЮА как пример аутовоспалительного заболевания. За последнее десятилетие, с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), существенно изменилась парадигма фармакотерапии ЮИА, что улучшило прогноз в отношении деструкции суставов и амилоидоза у больных сЮА, однако по-прежнему сЮА характеризуется самым высоким среди ЮИА риском жизнеугрожающих состояний, в первую очередь из-за синдрома активации макрофагов (САМ). Тесная патогенетическая связь сЮА и САМ, в том числе на фоне применения ГИБП, остается основной причиной летальности среди данной категории больных и является актуальной проблемой, требующей своего решения.

САМ является тяжелым, трудно поддающимся лечению и потенциально фатальным состоянием, в основе которого лежит нарушение регуляции иммунного ответа, приводящее к аномальной активации цитотоксических Т-лимфоцитов и моноцитов/макрофагов, их аккумуляции в пораженных органах и развитию системного воспалительного ответа [1–4]. Его ранняя диагностика и лечение имеют решающее значение для благоприятного прогноза.

В 1985 г. M. Hadchouel и соавт. [5] описали 7 пациентов с сЮА, при котором развился симптомокомплекс синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), протекавшего с неврологическими и цитопеническими расстройствами. С 1993 г. данное состояние классифицируется в ревматологической практике как САМ [6]. САМ может сопровождать различные ревматические заболевания: сЮА, системная красная волчанка (СКВ), болезнь Кавасаки, ювенильный дерматомиозит, синдром Стилла – у пациентов детского воз-

раста и взрослых [2, 7–10]. Наиболее часто он встречается при системном варианте ювенильного артрита, что позволяет некоторым исследователям считать его одним из проявлений сЮА.

Отсутствие четко определенных диагностических критериев САМ ограничивает проведение эпидемиологических исследований. По данным клинических наблюдений, частота САМ при сЮА составляет 6,7–13%, вместе с тем истинная заболеваемость, скорее всего, намного выше, так как относительно легкие случаи часто остаются не диагностированными и могут составлять до 30% [2, 7], летальность достигает 8–22% [2, 11]. САМ развивается у пациентов любого возраста и пола [12], как в дебюте основного заболевания, так и при рецидивах болезни, а также в период ремиссии [12, 13].

В качестве триггерных факторов нередко рассматриваются инфекции или изменения в медикаментозной терапии. Среди вирусных заболеваний наиболее частой причиной являются вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) и другие герпесвирусные инфекции [2, 6, 11, 14]. В ряде наблюдений развитие САМ совпало с назначением препаратов золота [6, 15], метотрексата [11, 16–18], сульфасалазина [19]. Вместе с тем авторы считают, что данные лекарственные средства следует с осторожностью интерпретировать как триггер, поскольку у большинства пациентов риск развития САМ имелся и до назначения терапии перечисленными препаратами.

В настоящее время признано, что САМ является одним из гистиоцитарных заболеваний, развивающихся из клеток макрофагального ряда, – *гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (ГЛГ)* [20]. В современной классификации гистиоцитозов, принятой в 1997 г. Международным обществом по изучению гистиоцитарных болезней, главные формы детского гистиоцитоза разделяются на три группы, в зависимости от происхождения клеток (табл.1). Первичный ГЛГ объединяет редкие первичные иммунодефицитные заболевания с наиболее частым дебютом в течение первых 2 мес жизни, неблагоприятным прогнозом, требующими, помимо химио/иммуносупрессивной терапии, трансплантацию костного мозга [21]. Вторичный ГЛГ чаще развивается у пациентов с ревма-

Таблица 1 Классификация гистиоцитарных заболеваний

I класс	Гистиоцитарные синдромы из дендритных клеток	Гистиоцитозы из клеток Лангерганса Вторичные гистиоцитозы из дендритных клеток Солитарные гистиоцитозы из фенотипически различных дендритных клеток
II класс	Гистиоцитозы из макрофагальных клеток	Первичный ГЛГ: генетический (семейно-наследственный, спорадический) Вторичные гемофагоцитарные синдромы
III класс	Злокачественные гистиоцитозы	Острые лейкозы Хронический миелоцитарный лейкоз Связанные с патологией дендритных клеток злокачественные гистиоцитозы Связанные с патологией макрофагов (диссеминированные или локализованные)

тическими заболеваниями, инфекциями, злокачественными новообразованиями и онкогематологической группой болезней [22].

Патогенетические механизмы полностью не определены. В основе их лежит концепция, базирующаяся на дефекте механизмов Т-клеточной цитотоксичности и снижения уровня естественных киллеров (NK) [4, 22], связанных преимущественно с мутацией в гене, кодирующем перфорин, — *PRF1* [23]. Перфорин реализует цитотоксическое действие лимфоцита при врожденном и адаптивном иммунном ответе, NK-клетки выделяют перфорин целенаправленно, что позволяет организму быстро уничтожить клетки, зараженные вирусом, и опухолевые клетки [24]. Следует отметить, что большинство пациентов с низким уровнем экспрессии перфорина имеют в анамнезе несколько эпизодов САМ. У значительной доли пациентов (до 30%) с первичным ГЛГ развитие заболевания сопряжено с мутацией в гене *MUNC13-4*, участвующем в механизмах клеточной цитотоксичности, обеспечивающих секрецию цитолитических гранул [25]. К настоящему времени идентифицированы гены, мутации которых сопряжены с ГЛГ при синдроме Griscelli 2-го типа, — *Rab27a* [26], синдроме Чедиака–Хигаси — *LYST*, X-сцепленным лимфопрлиферативным синдромом — *SH2D1A* [27, 28].

Развитие САМ при ревматических заболеваниях связывают с двумя альтернативными концепциями. Первая представлена депрессией Т-клеточной цитотоксичности и NK-клеток, приводящих к неспособности контролировать ряд инфекций и, как следствие, персистенции источника антигенной стимуляции [29, 30], ведущего к активации и пролиферации Т-лимфоцитов и тканевых макрофагов. Однако попытки моделировать САМ по вышеуказанным механизмам патогенеза не увенчались успехом, а описания случаев САМ, связанных с изменениями в лекарственной терапии, поставили под сомнения «инфекционную теорию».

Вторым механизмом развития САМ является гиперпродукция Т-лимфоцитами и гистиоцитами цитокинов: интерлейкина 1β (ИЛ1β), интерферона γ (ИФНγ), фактора некроза опухоли α (ФНОα), растворимого ИЛ2-рецептора (CD25+), ИЛ12, — опосредованно ведущих к активации тканевых макрофагов и продукции провоспалительных цитокинов: ИЛ1, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ18 [31]. Гиперпродукцией последних объясняется большинство клинических и лабораторных проявлений заболевания: лихорадка, гипофибриногенемия, гипертриглицеридемия, гиперферритинемия, гемофагоцитоз, отечный синдром, поражение центральной нервной системы (ЦНС) [22]. Рядом авторов высказано предположение о ведущей роли ИФНγ и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фак-

тора (ГМ-КСФ) — двух важных активаторов макрофагов. Обе гипотезы согласуются с наблюдениями на животной модели ГЛГ, при которой нейтрализация ИФНγ приводила к почти полному купированию синдрома, в то время как нейтрализация ФНОα, ИЛ1 и ИЛ6 обеспечивала частичное купирование симптомов [32].

Основными лабораторными и иммунологическими маркерами САМ являются гиперферритинемия и высокий уровень CD163 (экспрессируется на клеточной мембране макрофагов). На моделях *in vitro* установлено, что комплексы гаптоглобин — гемоглобин (Hr–Hb) связываются с CD163 и являются мощным стимулятором регуляции активности гемокигеназы (HO1) [33]. HO1 — ключевой фермент распада гема до биливердина, окиси углерода и железа. Биливердин и его продукт билирубин являются антиоксидантами, тогда как железо усиливает окислительный стресс. Освобождающееся железо захватывается ферритином, и его уровень резко возрастает, ряд исследователей сообщают о крайне высоких значениях ферритина, коррелирующих с уровнем CD163 [9, 34].

По мнению J. Bleesing и T. Beukelman, повышение уровня CD163 служит маркером системного варианта ЮИА, протекающего в том числе без синдрома активации макрофагов [7, 35, 36]. Другие исследователи приводят доказательства, что растворимый ИЛ2-рецептор (CD25+) и CD163 могут служить диагностическими маркерами на ранних этапах развития САМ у пациентов с сЮА, являясь, помимо прочего, показателями мониторинга эффективности терапии [35, 37, 38].

Клинические проявления САМ, как правило, имеют острое начало и нередко совпадают в дебюте с купированием симптомов артрита и нормализацией и/или снижением СОЭ [1]. Внезапно развиваются стойкая фебрильная лихорадка (нередко сопровождающаяся признаками поражения желудочно-кишечного тракта), лимфаденопатия, неспецифическая сыпь, отеки, прогрессирующая гепатоспленомегалия с признаками функциональной недостаточности печени и выраженным геморрагическим синдромом, обусловленным коагулопатией потребления на фоне ДВС-синдрома и печеночной недостаточностью. Геморрагический синдром может включать разнообразную кожную сыпь (от петехий до экхимозов), носовые и желудочно-кишечные кровотечения, меноррагии, а при тяжелом течении — и кровоизлияния в мозг. Неврологическая симптоматика (вялость, раздражительность, головная боль, нередко рвота, судороги с потерей сознания, кома) в ряде наблюдений является доминирующей и обусловлена повышением содержания белка и плеоцитозом в ликворе. Поражение сердечно-сосудистой системы, легких (интерстициальные изменения)

и почек наблюдается чаще в наиболее тяжелых случаях, когда имеет место инфильтрация макрофагами тканей внутренних органов [2].

Из лабораторных проявлений наибольшее значение имеет цитопения с вовлечением двух и более ростков кроветворения (лейкопения с нейтропенией, снижение уровня эритроцитов, тромбоцитов). Тромбоцитопения – наиболее ранний и ведущий лабораторный маркер САМ. Нередко имеет место снижение или нормализация СОЭ при сохраняющемся высоком уровне С-реактивного белка (СРБ). Характерными особенностями являются гипофибриногенемия и гипертриглицеридемия, а также увеличение уровней трансаминаз и билирубина. Наиболее значимым диагностическим лабораторным тестом является уровень ферритина. Ряд авторов сообщают о резком увеличении уровня ферритина (>10 000 нг/мл) в острой фазе САМ и о корреляции данного показателя с активностью заболевания и эффективностью терапии.

Патоморфологическая картина образца костного мозга представлена многочисленными, хорошо дифференцированными макрофагами с явлениями гемофагоцитоза. У ряда пациентов в пунктате костного мозга не выявляется феномен гемофагоцитоза, что обусловлено значительной инфильтрацией макрофагов в зонах «физиологического дома»: в красной пульпе селезенки, синусоидах печени, синусах лимфатических узлов, в ЦНС – и, как следствие, приводит к развитию системных проявлений САМ, в том числе нарушениям функции печени и коагулопатии, пневмониту, лимфаденопатии, кожному васкулиту [11, 39]. Широкий спектр описанных клинических и лабораторных симптомов САМ осложняет его диагностику. Нередко для постановки диагноза клиницисты ориентируются на наличие феномена гемофагоцитоза в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах или спинномозговой жидкости, тогда как многие тяжелые случаи САМ могут протекать и без перечисленных патогистологических проявлений [7].

При сЮА клиническая картина САМ может напоминать сепсис или обострение основного заболевания [2]. В 2005 г. А. Ravelli и соавт. [40] обобщили данные по 57 опубликованным случаям и 17 собственным наблюдениям САМ при сЮА. Только у 50% пациентов ведущими клиническими проявлениями были лихорадка и гепатоспленомегалия, в то время как тромбоцитопения и снижение СОЭ отмечались у 90% больных, были описаны крайне высокие показатели ферритина (>10 000 мкг/л). S. Sawhney и соавт. [2] представили дифференциальный диагноз обострения сЮА и САМ (табл. 2). Из данных табл. 2 следует, что на ранних этапах диагностика САМ часто затруднена, учитывая схожесть клинических проявлений дебюта и нарастание уровней лабораторных маркеров в процессе инфильтрации макрофагами пораженных органов (костный мозг, печень, легкие, ЦНС). Использование диагностических критериев гемофагоцитарного синдрома HLH 2010 г. (табл. 3), опирающихся на молекулярную генетику и патоморфологическую диагностику гемофагоцитоза, в ревматологической практике не вполне обоснованно.

В 2012 г. опубликованы диагностические критерии САМ [41], при разработке которых использована методология Delphi (метод заочной групповой экспертной оценки). Анкеты, содержащие 28 клинико-лабораторных и патогистологических проявлений САМ, были направлены

Таблица 2 Дифференциальный диагноз обострения сЮА и САМ

Проявления	Обострение сЮА	САМ
Лихорадка	Интермиттирующая	Постоянная
Сыпь	Преходящая, пятнисто-папулезная	Геморрагическая
Гепатоспленомегалия	+	++
Лимфаденопатия	+	+
Артрит	+	–
Серозит	+	–
Энцефалопатия	–	+
Уровень лейкоцитов/нейтрофилов	↑↑	↓↓
Уровень Hb	↓, микроцитоз	↓
Уровень тромбоцитов	↑↑	Норма или ↓
СОЭ	↑↑	Норма или ↓
Билирубин, АЛТ, АСТ	Норма или ↑	↑↑
Протромбиновый индекс/АЧТВ	Норма	↓↓
Фибриноген	↑↑	↓↓
Ферритин	↑	↑↑
Растворимый CD25, CD163	Норма или ↑	↑↑

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

505 независимым экспертам с предложением выбрать 10 наиболее важных признаков заболевания в порядке убывания по частоте встречаемости. Заключение, позволившие сформулировать критерии, были получены от 232 детских ревматологов (46% от числа опрошенных). Ведущими критериями САМ являются тромбоцитопения, гиперферритинемия и патогистологические признаки гемофагоцитоза. Иммунологические тесты, свидетельствующие о функции Т-клеток, НК-клеток, уровне рИЛ2 и CD163 (наиболее специфичные иммунологические маркеры активности САМ), заняли в рейтинге более низкие позиции. По-видимому, это было связано с использованием данных показателей только в крупных научных центрах по изучению сходства патогенетических меха-

Таблица 3 Диагностические критерии гемофагоцитарного синдрома (HLH 2010 г.)

Подтвержденная молекулярной диагностикой мутация <i>PRF1</i> или <i>MUNC13-4</i>
Лихорадка $\geq 38,5$ °C >7 дней
Спленомегалия, гепатомегалия
Цитопения в двух и более линиях: <ul style="list-style-type: none"> • Hb <90 г/л, • тромбоциты <100•10⁹/л • нейтрофилы < 1•10⁹/л
Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия: <ul style="list-style-type: none"> • триглицериды $\geq 2,0$ ммоль/л • фибриноген $\leq 1,5$ г/л
Ферритин ≥ 500 мкг/л
Растворимый CD25 (растворимый рецептор ИЛ2) ≥ 2500 ед/мл
Снижение активности НК-клеток
Гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе

Таблица 4 Диагностические критерии САМ при сЮА (по данным международного консенсуса 2010 г.)

Признак САМ	Число респондентов, участвовавших в исследовании, n (%)	Частота признака по мнению респондентов, %
Снижение уровня тромбоцитов	201 (86,6)	61,6
Гиперферритинемия	194 (83,6)	53,9
Гемофагоцитоз	188 (81,0)	55,2
Повышение уровней трансаминаз	174 (75)	40,9
Снижение уровня лейкоцитов	172 (74,1)	46
Персистирующая фебрильная лихорадка	158 (68,1)	40,1
Снижение СОЭ	142 (61,2)	38,8
Гипофибриногенемия	142 (61,2)	36,6
Гипертриглицеридемия	135 (58,2)	31
Поражение ЦНС	104 (44,8)	23,7

низмов САМ и сЮА [29, 42]. Вместе с тем, по заключению экспертов, данные тесты являются весьма перспективными в диагностике субклинических и «мягких» форм САМ, а также в ранней диагностике с целью выявления потенциальной группы риска и предотвращения развития САМ (табл. 4).

Терапия САМ включает высокие дозы глюкокортикоидов (ГК): пульс-терапия, системные ГК в дозе 1–2 мг/кг в сутки; циклоспорин А (ЦсА), инфузии внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). В случаях тяжелого течения САМ используют пульс-терапию ГК в дозах 20–30 мг/кг в течение трех последовательных дней, ГК в дозе 1–2 мг/сут, разделенной на 4 приема в течение дня. В отдельных публикациях использование ГК в качестве монотерапии привело к купированию МАС при его легком течении, положительная динамика отмечена в каждом случае раннего назначения ЦсА в сочетании с ГК, применение ВВИГ было недостаточно эффективным [11, 43].

Лечение пациентов с неэффективностью ГК-терапии и ЦсА является сложной проблемой и включает, среди прочего, применение протокола НЛН 2004 г. с использованием этопозида и метотрексата [44]. Введение этопозида (VP-16) и интратекальной формы метотрексата нередко приводит к развитию септических осложнений, небезопасно у пациентов со снижением функции почек и печени и, по мнению ряда авторов, имеет высокий риск неблагоприятного исхода [11, 45]. Альтернативной и более безопасной цитостатической терапией, по мнению А. Соса и соавт. [46], является использование антитимоцитарного глобулина, эффективность которого отмечена у двух пациентов с полиорганной недостаточностью (дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность).

Использование ГИБП, включая ингибиторы ИЛ1, ИЛ6, ФНО α , нередко ассоциируется с развитием САМ, являясь фактором, ограничивающим терапию этими препаратами у данной категории пациентов [47–50]. Однако отдельные клинические описания свидетельствуют об успешном применении антагониста рецептора ИЛ1 (анакинра) в терапии САМ (несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний, препарат исполь-

зуется в лечении сЮА, наследственных аутовоспалительных синдромов, панникулита, болезни Стилла взрослых [51–53]). Р. Miettunen и соавт. [54] представили опыт терапии анакинрой у 12 пациентов детского возраста, у которых САМ развился на фоне различных ревматических заболеваний (сЮА, болезнь Кавасаки, системные васкулиты, острая ревматическая лихорадка). Первоначально терапия САМ включала высокие дозы ГК, ВВИГ, ЦсА. В двух случаях применялся этопозид (однократно), один пациент лечился этанерцептом. Эффективность терапии была недостаточной, что послужило основанием для назначения анакинры. В 9 наблюдениях анакинра в дозе 2 г/кг в сутки (не более 100 мг/сут) была добавлена в проводимую терапию САМ, в случаях применения этопозида и этанерцепта последние были отменены. На фоне введения анакинры проявления САМ были купированы в короткие сроки (от 2 до 19 дней). Авторы отметили, что высокая эффективность терапии была связана с ранней диагностикой САМ и применением анакинры [54].

В случаях развития САМ, инициированного ВЭБ, может обсуждаться применение ритуксимаба, вызывающего деплецию В-лимфоцитов, инфицированных ВЭБ [55].

САМ остается трудно диагностируемой патологией. Внедрение в клиническую практику диагностических критериев, технологий выявления иммунологических и генетических маркеров заболевания, оптимизация терапевтической тактики и мониторинг рецидивов существенно улучшают прогноз заболевания, снижая вероятность летального исхода у пациентов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Grom AA. Macrophage activation syndrome. In: Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, Lindsley C, editors. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2011:674–81.
- Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: A potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis*

- Child.* 2001;85(5):421–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.85.5.421>.
3. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2005;146(5):598–04. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.12.016>.
 4. Grom AA. Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):689–98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20198>.
 5. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr.* 1985 Apr;106(4):561–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(85\)80072-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(85)80072-X).
 6. Stephan JL, Zeller J, Hubert P, et al. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol.* 1993 Jul–Aug;11(4):451–6.
 7. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, et al. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(5):1133–8. Epub 2007 Mar 1.
 8. Tristano AG. Macrophage activation syndrome: a frequent but under-diagnosed complication associated with rheumatic diseases. *Med Sci Monit.* 2008;14(3):RA27–36.
 9. Avcin T, Tse SM, Schneider R, et al. Macrophage activation syndrome as the presenting manifestation of rheumatic diseases in childhood. *J Pediatr.* 2006;148(5):683–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.12.070>.
 10. Pringe A, Trail L, Ruperto N, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: an under-recognized complication. *Lupus.* 2007;16(8):587–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307079078>.
 11. Stephan JL, Kone-Paut I, Galambun C, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology.* 2001;40(11):1285–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/40.11.1285>.
 12. Silverman ED, Miller JJ, Bernstein B, Shafai T.I. Consumption coagulopathy associated with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1983 Dec;103(6):872–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(83\)80704-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(83)80704-5).
 13. Cuende E, Vesga JC, Perez LB, et al. Macrophage activation syndrome as the initial manifestation of systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2001 Nov–Dec;19(6):764–5.
 14. Davies SV, Dean JD, Wardrop CA, Jones JH. Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic syndrome in a patient with juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1994;33(5):495–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/33.5.495>.
 15. Jacobs JC, Goin LJ, Hanissian AS, et al. Consumption coagulopathy associated with gold therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1984 Oct;105(4):674–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(84\)80450-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(84)80450-3).
 16. Ravelli A, Caria MC, Buratti S, et al. Methotrexate as a possible trigger of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2001 Apr;28(4):865–7.
 17. Eraso R, Gedalia A, Espinosa LR. Methotrexate as a possible trigger of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol.* 2002;29(5):1104–5.
 18. Sterba G, Rodriguez G, Sifontes S, Vigilanza P. Macrophage activation syndrome due to methotrexate in a 12 year old boy with dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2004;31(5):1014–5.
 19. Lau G, Kwan C, Chong SM. The 3-week sulphasalazine syndrome strikes again. *Forensic Sci Int.* 2001;122(2–3):79–84. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0379-0738\(01\)00476-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0379-0738(01)00476-5).
 20. Athreya BH. Is macrophage activation syndrome a new entity? *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(2):121–3.
 21. Clementi R, Emi L, Maccario R, et al. Adult onset and atypical presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in siblings carrying PRF1 mutations. *Blood.* 2002 Sep 15;100(6):2266–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-04-1030>.
 22. Filipovich HA. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2002;22:281–300. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8561\(01\)00009-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8561(01)00009-1).
 23. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science.* 1999 Dec 3;286(5446):1957–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.286.5446.1957>.
 24. Vastert SJ, van Wijk R, D’Urbano LE, et al. Mutations in the perforin gene can be linked to macrophage activation syndrome in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Mar;49(3):441–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep418>.
 25. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. MUNC13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell.* 2003;115(4):461–73. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00855-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00855-9).
 26. Menasche G, Pastural E, Feldman J, et al. Mutations in Rab27a cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet.* 2000;25(2):173–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/76024>.
 27. Barbosa MD, Nguyen QA, Tchernev VT, et al. Identification of the homologous beige and Chediak-Higashi syndrome genes (LYST). *Nature.* 1996 Jul 18;382(6588):262–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/382262a0>.
 28. Coffey AJ, Brooksbank RA, Brandau O, et al. Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. *Nat Genet.* 1998 Oct;20(2):129–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/2424>.
 29. Arico M, Danesino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2001;114(4):761–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02936.x>.
 30. Menasche G, Feldmann J, Fischer A, de Saint Basile G. Primary hemophagocytic syndromes point to a direct link between lymphocyte cytotoxicity and homeostasis. *Immunol Rev.* 2005 Feb;203:165–79. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00224.x>.
 31. Shimizu M, Yokoyama T, Yamada K, et al. Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(9):1645–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq133>.
 32. Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, Marrack P. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood.* 2004 Aug 1;104(3):735–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-10-3413>.
 33. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, et al. Identification of the hemoglobin scavenger receptor. *Nature.* 2001 Jan 11;409(6817):198–201. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/35051594>.
 34. Schaer DJ, Schleiffenbaum B, Kurrer M, et al. Soluble hemoglobin-haptoglobin scavenger receptor CD163 as a lineage-specific marker in the reactive hemophagocytic syndrome. *Eur J Haematol.* 2005;74(1):6–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.2004.00318.x>.
 35. Blesing J, Prada A, Villanueva J, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble IL2R α chains in macrophage activation syndrome and untreated new onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Mar;56(3):965–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22416>.
 36. Fall N, Barnes M, Thornton S, et al. Gene expression profiling in peripheral blood in untreated new onset systemic juvenile idio-

- pathic arthritis reveals molecular heterogeneity that may predict macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007 Nov;56(11):3793–804. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22981>.
37. Komp DM, Mcnamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. *Blood.* 1989;73(8):2128–32.
 38. Moller HJ, Aerts H, Gronbaek H, et al. Soluble CD163: a marker molecule for monocyte/macrophage activity in disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2002;237:29–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e32825a6a79>.
 39. Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(5):477–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e32825a6a79>.
 40. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2005;146(5):598–04. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.12.016>.
 41. Davi S, Consolaro A, Guseinova D, et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2011 Apr;38(4):764–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100996>.
 42. Grom AA, Villanueva J, Lee S, et al. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr.* 2003 Mar;142(3):292–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2003.110>.
 43. Mouy R, Stephan JL, Pillet P, et al. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr.* 1996 Nov;129(5):750–4. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(96\)70160-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(96)70160-9).
 44. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Feb;48(2):124–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.21039>.
 45. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Egeler RM, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood.* 2002;100:2367–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-01-0172>.
 46. Coca A, Bundy KW, Marston Bet Huggins J, Looney RJ. Macrophage activation syndrome: serological markers and treatment with anti-thymocyte globulin. *Clin Immunol.* 2009 Jul;132(1):10–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2009.02.005>.
 47. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003 Feb;30(2):401–3.
 48. Lurati A, Teruzzi B, Salmaso A. Macrophage activation syndrome during anti-IL-1 receptor therapy (anakinra) in a patient affected by systemic onset idiopathic juvenile arthritis. *Paed Rheumatol Online.* 2005;(3):79–85.
 49. Kessler E, Vora S, Verbsky J. Risk of significant cytopenias after treatment with tocilizumab in systemic juvenile arthritis patients with a history of macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012 Aug 29;10(1):30. DOI: 10.1186/1546-0096-10-30.
 50. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Dec 20;367(25):2385–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1112802>.
 51. Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(11):615–20. DOI: 10.1038/ncprheum0919. Epub 2008 Sep 30.
 52. Durand M, Troyanov Y, Laflamme P. Macrophage activation syndrome treated with anakinra. *J Rheumatol.* 2010;37(4):879–80. DOI: 10.3899/jrheum.091046.
 53. Behrens EM, Kreiger PA, Cherian S, Cron RQ. Interleukin 1 receptor antagonist to treat cytophagic histiocytic panniculitis with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Rheumatol.* 2006 Oct;33(10):2081–4.
 54. Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, et al. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(2):417–9. DOI: 10.1093/rheumatology/keq218. Epub 2010 Aug 7.
 55. Balamuth NJ, Nichols KE, Paessler M, Teachey DT. Use of rituximab in conjunction with immunosuppressive chemotherapy for EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007 Aug;29(8):56–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e3180f61be3>.

Вопросы для самоконтроля:

1. Синдром активации макрофагов чаще развивается при ревматических заболеваниях:
 - А. сЮА
 - Б. Системная красная волчанка
 - В. Синдром Кавасаки
 - Г. Ювенильный дерматомиозит
2. В иммунопатогенезе САМ имеет значение снижение уровня:
 - А. NK-клеток
 - Б. CD25
 - В. CD163
3. К лабораторным маркерам САМ относится:
 - А. Повышение уровня СРБ
 - Б. Повышение СОЭ
 - В. Тромбоцитоз
 - Г. Гиперферритинемия
4. Диагностический уровень ферритина для САМ:
 - А. 150 мкг/л
 - Б. >500 мкг/л
 - В. 5000 мкг/л
 - Г. >10 000 мкг/л
5. Явления гемофагоцитоза могут быть подтверждены морфологическим исследованием:
 - А. Костного мозга
 - Б. Печени
 - В. Селезенки
 - Г. Лимфатических узлов
 - Д. Спинномозговой жидкости
 - Е. Всех вышеперечисленных органов и сред
6. В терапии САМ наиболее эффективен
 - А. ЦсА
 - Б. Метотрексат
 - В. Мофетила микофенолат
 - Г. ВВИГ

Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб

Е.Л. Насонов

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Shosse 34A, Moscow, 115522 Russia

Контакты: Евгений Львович Насонов
nasonov@irramn.ru

Contacts:
Evgeny Nasonov
nasonov@irramn.ru

Поступила 04.03.14



Е.Л. Насонов – академик РАН, доктор мед. наук, профессор

К крупным достижениям фармакологии XXI в. относится разработка нового класса лекарственных средств, представляющих собой низкомолекулярные (<1 кДа) химически синтезированные вещества (small molecules), предназначенные для перорального приема. Их точка приложения – тирозинкиназы, ферменты, участвующие в регуляции внутриклеточной сигнализации, определяющей биологическую активность цитокинов. Особый интерес представляет тофацитиниб (ТОФА; Tofacitinib, Яквинус; Пфайзер), первый пероральный обратимый ингибитор JAK, разрешенный к применению для лечения ревматоидного артрита (РА). Клиническая эффективность и низкая токсичность ТОФА доказаны в серии РПКИ фазы III, объединенных акронимом ORAL, в которые вошли более 5000 пациентов с РА. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку эффективности и безопасности ТОФА в процессе длительного применения в реальной клинической практике (в том числе в рамках национальных регистров), у пациентов с различными формами РА и коморбидными заболеваниями. Целесообразно проведение «стратегических» исследований ТОФА, спланированных в соответствии с концепцией «Лечение до достижения цели»

Ключевые слова: ревматоидный артрит; тофацитиниб; ингибиторы JAK.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209–221.

NEW APPROACHES TO PHARMACOTHERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS: TOFACITINIB

E.L. Nasonov

One of the breakthroughs in pharmacology of the XXI century is the development of a new class of drugs, which are low molecular weight (<1 kDa), chemically synthesized substances (small molecules) intended for oral administration. Their point of application is tyrosine kinases, the enzymes involved in regulation of intracellular signaling that determines the biological activity of cytokines. Tofacitinib (TOFA, Tofacitinib, Yakvinus; Pfizer), the first oral reversible inhibitor of JAK approved for treatment of rheumatoid arthritis (RA), is of special interest. The clinical efficacy and low toxicity of TOFA have been proved in a series of phase III randomized placebo-controlled studies, combined under the acronym ORAL, which has included more than 5000 patients with RA. Further research is needed, aimed at assessing the efficacy and safety of TOFA during prolonged use in real-life clinical practice (including through national registers) in patients with various forms of RA and comorbid diseases. It is reasonable to conduct «strategic» research of TOFA, designed in accordance with the concept of goal-directed treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis; tofacitinib; JAK inhibitors.

Reference: Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):209–221.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-209-221>

Последнее десятилетие ознаменовалось существенным прогрессом в расшифровке механизмов иммунопатогенеза ревматоидного артрита (РА), что послужило основой для разработки новых подходов к фармакотерапии этого заболевания [1, 2]. По современным представлениям, развитие иммунопатологического процесса при РА характеризуется

активацией клеток иммунной системы (Т- и В-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, фибробласты), синтезом широкого спектра цитокинов, индуцирующих воспаление, деструкцию хряща и костной ткани [1]. Для лечения РА в настоящее время специально разработано более 10 генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ингибирующих

патологическую активацию клеток иммунной системы (Т- и В-лимфоцитов) и провоспалительных цитокинов [3, 4]. Однако реальное улучшение прогноза зависит не только от внедрения инновационных лекарственных средств, но и от совершенствования стратегии фармакотерапии РА [5, 6], цель которой – максимально быстрое достижение ремиссии (концепция «Лечение до достижения цели» – Treat to Target) [7–10]. Несмотря на высокую эффективность современных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ) [11, 12], и ГИБП [3], фармакотерапия РА нуждается в дальнейшем совершенствовании, в отношении как индивидуализации терапии [13] (персонафицированная медицина), так и создания более эффективных и безопасных противовоспалительных препаратов [14–16]. Немаловажное значение имеет и лекарственная форма препаратов, поскольку, в отличие от стандартных БПВП, ГИБП предназначены только для парентерального введения.

К крупным достижениям фармакологии XXI в. несомненно относится разработка нового класса лекарственных средств, представляющих собой низкомолекулярные (<1 кДа) химически синтезированные вещества (small molecules), предназначенные для перорального приема. Их точка приложения – киназы – ферменты, участвующие в регуляции внутриклеточной сигнализации, определяющей биологическую активность цитокинов [17, 18]. Согласно новой классификации противоревматических препаратов они относятся к «таргетным» БПВП [19]. Основные этапы развития фармакотерапии РА представлены на рис 1.

Напомним, что цитокины – гликопротеиновые молекулы, играющие фундаментальную роль в регуляции иммунной системы. Будучи по своим свойствам гидрофильными молекулами, цитокины не могут проникать через липидный слой биомембран внутрь клеток, поэтому их функция реализуется посредством связывания с соответствующими клеточными рецепторами. Связывание цитокинов с рецепторами запускает процесс фосфорилирования и активации внутриклеточных молекул, осуществляющих трансдукцию цитокин-опосредованных активационных сигналов с клеточных рецепторов к ядру клеток [20–22]. Фосфорилирование (донация отрицательно заряженных фосфатных групп от аденозинтрифосфата – АТФ – клеточным белкам) приводит к конформационным изменени-

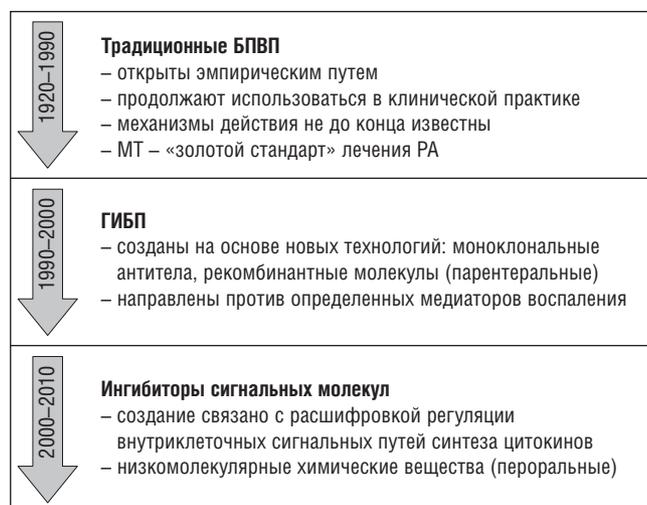


Рис. 1. Эволюция фармакотерапии РА

ям структуры белков, вызывая активацию и дезактивацию многих внутриклеточных ферментов (рис. 2). Протеинкиназы – основные ферменты, отвечающие за фосфорилирование белков. В зависимости от типа фосфорилированных аминокислот протеинкиназы разделяются на две категории: серин-треонинкиназы и тирозинкиназы. Особенно важную роль в регуляции активности цитокинов играют тирозинкиназы. Охарактеризованы два пути, посредством которых тирозинкиназа передает сигнал от цитокинов внутрь клетки. Во-первых, посредством мембранных рецепторов, обладающих тирозинкиназной активностью, – так называемые рецепторные тирозинкиназы. Во-вторых, через рецепторы, которые ассоциированы с тирозинкиназой, присутствующей в цитоплазме клеток, – нереперторная (цитоплазматическая) тирозинкиназа. К семейству нереперторных тирозинкиназ относятся более 10 молекул, среди которых особый интерес представляют Janus-ассоциированные киназы (JAK), функционально тесно связанные цитоплазматическими белками, получившими название STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Путь JAK–STAT передает сигналы от цитокинов через соответствующие трансмембранные рецепторы к ядерным генам-мишеням. В настоящее время хорошо охарактеризовано четыре типа ассоциированных с рецепторами JAK: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 – и около 40 рецепторов цитокинов (как провоспалительных, так и противовоспалительных), которые используют для внутриклеточной сигнализации путь JAK–STAT. JAK – небольшие молекулы (120–130 кДа), ассоциированные с цитоплазматическим участком трансмембранных рецепторов, имеют тирозинкиназный домен, ответственный за их ферментную активность. Взаимодействие лиганда с рецептором приводит к изменению конформации рецептора, активации и транс-и/или аутофосфорилированию двух молекул JAK, которые в свою очередь индуцируют фосфорилирование рецепторов и связанного с ними STAT. Фосфорилированный STAT подвергается диссоциации и димеризации (посредством SH2-домена) и транслоцируется в ядро клеток, где инициирует транскрипцию генов-мишеней (рис. 3). По современным представлениям именно сигнальная система JAK–STAT является ключевым компонентом регуляции иммунитета и гемопоэза (рис. 4, табл. 1). JAK1 широко представлена в клетках млекопитающих и участвует в сиг-

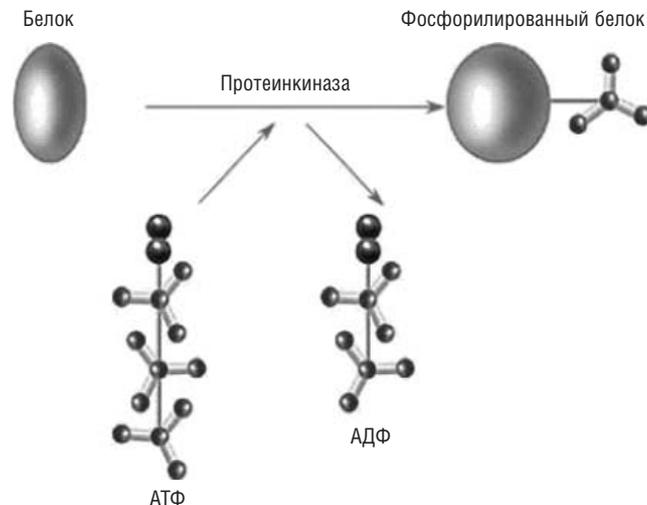


Рис. 2. Фосфорилирование белков. АДФ – аденозиндифосфат

нализации, опосредуемой цитокиновыми рецепторами типа II (их лигандами являются интерлейкины – ИЛ – 10, 19, 20, 22) и рецепторами типа I, имеющими общую γ -цепь (ИЛ2, ИЛ4, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ15 и ИЛ21). Кроме того, JAK1 участвует в сигнализации посредством рецепторов суперсемейства ИЛ6 и gp130 (ИЛ11, лейкоингибиторный фактор – ЛИФ, онкостатин М – ОСМ, кардиотрофин 1, нейтрофин 1 и лептин) и рецепторов интерферона (ИФН) типов I и II. JAK2 опосредует сигнализацию рецепторов цитокиноподобных гормонов (гормон роста – ГР, пролактин – ПРОЛ, эритропоэтин – ЭПО, тромбопоэтин – ТРОП), ИЛ3, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Таким образом, JAK2 можно рассматривать как один из ключевых регуляторов гемопоэза. Как и JAK1, JAK2 участвует в передаче сигнала с нескольких цитокиновых рецепторов типа II (ИЛ10, ИЛ19, ИЛ20, ИЛ22) и семейства рецепторов gp130 (ИЛ6 и ИЛ11). JAK3 экспрессируется в первую очередь в клетках иммунной системы: В-лимфоциты, Т-лимфоциты, естественные киллерные (NK) клетки, моноциты – и осуществляет трансдукцию внутриклеточного сигнала, индуцируемую цитокинами, реагирующими с рецепторами типа I (ИЛ2, ИЛ4, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ13, ИЛ15 и ИЛ21). Эти цитокины играют важную роль в активации, пролиферации и активации иммунокомпетентных клеток. TYK2 (тирозинокиназа 2) участвует в сигнализации, опосредованной ИЛ12-рецепторами и в меньшей степени ИФН α и ИФН β . Регуляция пути JAK–STAR (см. рис. 3) осуществляется посредством нескольких механизмов. Негативная регуляция связана с семейством белков SOCS (suppressor of cytokine signaling), которые напрямую связываются с активированной JAK и подавляют ее активность. К дополнительным механизмам регуляции относятся ингибирование протеиновой тирозинфосфатазы и убиквитинирование, вызывающие деградацию фермента. STAT также регулируется за счет ингибирования протеиновой тирозинфосфатазы и с участием специфического ингибитора PIAS (protein inhibitors of activated STAT). Необходимо, однако, подчеркнуть, что важнейшие провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ1 и ИЛ17, взаимодействуют с рецепторами, не относящимися к рецепторам типа I/II, и их активность не связана с JAK-зависимой сигнализацией.

В настоящее время разработано несколько препаратов, ингибирующих JAK. Их объединяют в класс лекарственных препаратов, получивших наименование Jakinibs, и они находятся на разных стадиях клинических испытаний при РА. Общая характеристика Jakinibs представлена в нашей предыдущей публикации [23] и обзорах других ав-

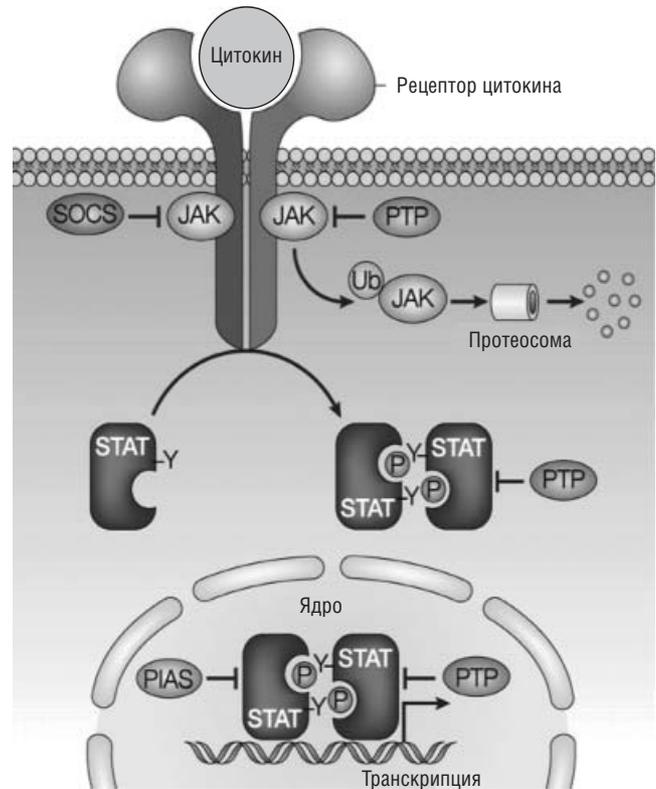


Рис. 3. Сигнальный путь JAK–STAT. Быстрая сигнализация активации генов цитокинов типа I/II от клеточной мембраны к ядру включает 7 основных этапов (путь JAK–STAT): 1) взаимодействие цитокинов с трансмембранными рецепторами, ассоциированными с JAK; 2) активация JAK; 3) фосфорилирование рецепторов JAK; 4) связывание STAT с рецепторами; 5) фосфорилирование JAK-STAT; 6) транслокация STAT в ядро; 7) взаимодействие STAT с ДНК и регуляция транскрипции генов. PTP – протеин-тирозинфосфатаза

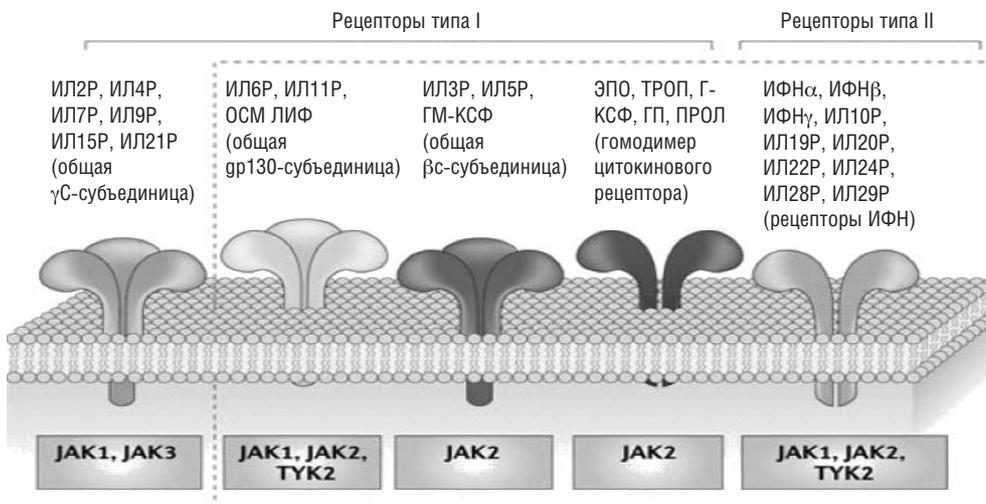


Рис. 4. Типы рецепторов цитокинов, ассоциированных с JAK

Таблица 1 Функциональная активность цитокинов и ассоциированных с ними JAK/STAT сигнальных белков

Цитокины	JAK	STAT белки	Роль в дифференцировке Т-клеток	Клетки, синтезирующие цитокины	Эффекты цитокинов
ИЛ2	JAK1, JAK3	STAT5, STAT3	T _{рег} , Th2	Th1, Th2	Рост и дифференцировка лимфоидных клеток
ИЛ4	JAK1, JAK3	STAT6	Th2, Th9	Th2	Дифференцировка и гомеостаз Т-клеток и НК-клеток
ИЛ15	JAK1, JAK3	STAT5, STAT3			«Переключение» В-клеток
ИЛ7	JAK1, JAK3	STAT5, STAT3			Воспаление
ИЛ9	JAK1, JAK3	STAT5, STAT3			
ИЛ21	JAK1, JAK3	STAT3, STAT1	Th17	Th17	
ИЛ10	JAK1, Tyk2	STAT3, STAT1		T _{рег} , Th2, Th17	Противовирусный иммунитет
ИЛ22	JAK1, Tyk2	STAT3, STAT1		Th17, Th22	Противоопухолевый иммунитет
ИФН α/β	JAK1, Tyk2	STAT1, STAT2	Th1		Воспаление
ИЛ6	JAK1, JAK2, Tyk2	STAT3, STAT1	Th17		Т-клеточный гомеостаз
ИЛ27	JAK1, JAK2, Tyk2	STAT1, STAT3	Th1		Дифференцировка «наивных» Т-клеток
ГМ-КСФ	JAK2	STAT3, STAT5			Гранулоцитопозз Воспаление
ИФН γ	JAK1, Tyk2	STAT1	Th1	Th1	Противовирусный иммунитет Воспаление
ИЛ12	JAK2, Tyk2	STAT4	Th1		Дифференцировка и пролиферация Th17-клеток
ИЛ23	JAK2, Tyk2	STAT3, STAT4	Th17		Врожденный иммунитет Воспаление
ЭПО	JAK2	STAT5			Эритропоэз

Примечание. НК-клетки – естественные киллерные клетки.

торов [18, 24]. Среди них особый интерес представляет **тофациитиниб** (Tofacitinib; CP-690,550, Яквинус) – первый пероральный обратимый ингибитор JAK, разрешенный к применению для лечения РА (FDA – ноябрь 2012 г.; Россия – март 2013 г.) [25]. Механизм действия тофациитиниба (ТОФА) заключается в обратимой конкурентной ингибиции АТФ-связывающих участков JAK1, JAK2 и JAK3 и в минимальной степени TYK2 [26, 27]. При этом ингибирующая активность (IC₅₀) ТОФА в отношении JAK3 (1 нМ) значительно выше, чем для JAK1 (26–63 нМ) и JAK2 (129–401 нМ) [28]. В то же время в концентрации выше 200 нМ ТОФА неспецифически подавляет сигнализацию JAK–STAT независимо от типа JAK и поэтому рассматривается как неселективный ингибитор JAK [29].

Фармакокинетический профиль препарата носит линейный характер, T_{1/2} около 3 ч. После перорального приема ТОФА быстро (в течение 24 ч) выводится из кровяного русла. Его метаболизм (70%) осуществляется печеночными ферментами CYP3A4 и CYP2C19, без образования активных метаболитов, остаточный клиренс происходит в почках [25]. Установлены отсутствие нежелательных лекарственных взаимодействий и изменение фармакокинетических параметров ТОФА при сочетанном приеме с МТ в дозе 15–25 мг/нед [30].

Исходя из молекулярных механизмов действия, применение ТОФА при РА теоретически хорошо обосновано и связано с его способностью ингибировать активность широкого спектра цитокинов, связанных с сигнальным путем JAK–STAT, участвующих в иммунопатогенезе РА [28, 31] (см. табл. 1). Полагают, что ингибиция JAK3 ассоциируется с подавлением сигнализации, опосредуемой ИЛ2, ИЛ4, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ15 и ИЛ21. При блокировании JAK2 подавляет активность ИЛ12, ИЛ23, а также ИЛ3, ИЛ5 и ГМ-КСФ. Это потенциально должно приводить к модуляции дифференцировки Th1- и Th2-клеток и, что самое важное «патогенных» Th17-клеток [14]. Подавление активности JAK1, играющей важнейшую роль в сигнализа-

ции ИЛ6, блокируются ИЛ6-зависимые реакции, играющие ключевую роль в развитии воспаления при РА [32]. Однако конкретные механизмы действия и патогенетически значимые иммунные и противовоспалительные эффекты ТОФА при РА остаются предметом интенсивных исследований. Рассмотрим некоторые из них.

Имеются данные о более выраженной экспрессии JAK3, STAT1, STAT4 и STAT6 в синовиальной ткани пациентов с РА, чем у больных остеоартрозом (ОА) и спондилоартритом [33]. При коллагеновом и адьювантном артрите у лабораторных животных ТОФА эффективно (на 90%) подавляет клинические и морфологические признаки воспаления суставов [34]. При этом при введении высоких доз ТОФА наблюдается снижение концентрации ИЛ6 в сыворотке. В исследованиях *in vitro* было показано, что ТОФА почти полностью подавляет ИЛ6-индуцированную экспрессию информационной РНК (иРНК) острофазового сывороточного амилоидного белка А (SAA) в фибробластоподобных синовиоцитах, полученных от больных РА [35]. Напомним, что SAA может индуцировать синтез провоспалительных цитокинов синовиоцитами пациентов с РА. При изучении эффекта ТОФА в отношении CD4+ Т-лимфоцитов, выделенных из крови пациентов с РА, была установлена дозозависимая ингибиция синтеза и транскрипции ИЛ17 и ИФН γ , но не ИЛ6 и ИЛ8, что ассоциировалось со снижением пролиферации CD4+ Т-клеток [36]. Интересно, что в присутствии ИЛ6 и трансформирующего фактора роста β (ТФР β) ТОФА усиливал синтез ИЛ17А в культуре мононуклеарных клеток [31]. Кроме того, *in vitro* ТОФА отменяет индуцированный онкостатином М синтез ИЛ6 и активацию JAK/STAT в культуре фибробластов, выделенных из синовиальной ткани пациентов с РА [37]. По данным других авторов, в культуре синовиальных фибробластов *in vitro* ТОФА ингибирует ФНО-индуцированную экспрессию нескольких хемокинов, таких как IP (interferon gamma-inducible protein) 10, RANTES (regulated on activation, nor-

mal T cell expressed and secreted protein) и MCP1 (monocyte chemotactic protein), раннюю экспрессию ИФН β и фосфорилирование STAT [38]. В исследовании A. Yarilina и соавт. [39] было показано, что *in vitro* ТОФА подавляет активацию и экспрессию STAT1 и «воспалительных» генов (в том числе ИЛ6) в культуре ФНО-стимулированных синовиальных макрофагов, полученных от больных РА. По данным S. Kubo и соавт. [40], одной из точек приложения ТОФА при РА могут быть дендритные клетки (ДК). В опытах *in vitro* было установлено, что ТОФА дозозависимым образом подавляет экспрессию CD80/CD86 на ДК, стимулированных липополисахаридом. При этом снижается продукция ФНО α , ИЛ6 и ИЛ1 β , а также синтез ИФН типа I и IRF7 (interferon-regulating factor). На модели адьювантного артрита у крыс было показано, что ТОФА быстро уменьшает отек, воспаление и остеокласт-опосредованную костную резорбцию, что коррелирует с уменьшением числа RANKL-позитивных клеток, уровня ИЛ6 и синтезом RANKL Т-лимфоцитами [41]. Важные данные получены D.L. Boyle и соавт. [42], которые исследовали в динамике широкий спектр биомаркеров в синовиальной ткани и сыворотке у пациентов с РА на фоне лечения ТОФА. Установлено, что в синовиальной ткани, полученной от пациентов с РА, лечение ТОФА ассоциируется со снижением концентрации матриксной металлопротеиназы (ММП) 3, ММП1 и хемокинов, таких как CXCL13, CXCL10 (IP10) и CCL2, в то время как экспрессия ИЛ6, ФНО α , CD19 и CD3e клеток, а также фосфорилированный (ф) STAT1 и фSTAT3 существенно не меняются. Отмечено также снижение концентрации IP10 в сыворотке в отсутствие динамики MCP1. Важно, что лечение ТОФА сопровождалось существенным снижением уровня СТХII в моче. Связь между базальным уровнем экспрессии иРНК широкого спектра биомаркеров (ММП1, ММП3, СТХII, JAK3, CXCL10, CCL2, ИЛ8, фосфорилированный STAT3 и STAT1), динамикой их экспрессии (а также ИЛ6 и генов, стимулирующих ИФН γ) и эффективностью ТОФА (через 4 мес), не отмечено. В то же время снижение фSTAT3 и фSTAT1 хорошо коррелировало с клиническим эффектом терапии ТОФА (снижением индекса активности DAS28). Следует обратить внимание на то, что CXCL10 (IP10) – представитель семейства хемокинов, которому придается существенная роль в иммунопатогенезе РА [43]. Гиперэкспрессия IP10 (а также другого хемокина – CXCR3) отмечена в синовиальной ткани у мышей с экспериментальным артритом и у пациентов с РА, а блокирование IP10 с использованием моноклональных антител подавляет развитие артрита как у экспериментальных животных, так и у человека [44]. По данным других авторов, на фоне лечения ТОФА у пациентов с РА наблюдается снижение концентрации ИЛ6, коррелирующее со снижением уровня ММП3 и SAA и активности заболевания [45, 46]. Таким образом, фармакологические эффекты ТОФА напоминают соответствующие эффекты ингибиторов ИЛ6. Недавно были получены данные о том, что лечение ТОФА в течение 4–6 нед и длительный прием препарата приводят к быстрому снижению уровня растворимого (p) STAT5, IP10, С-реактивного белка (СРБ), количества естественных киллерных клеток, с нормализацией этих параметров через 1–3 нед после отмены терапии. В то же время прерывание лечения ассоциируется с быстрым развитием обострения заболевания (индексы DAS28 и HAQ). Это свидетельствует об

обратимости фармакологических эффектов ТОФА и потенциальной целесообразности комбинированной терапии ТОФА с другими БПВП для поддержания эффекта после отмены ТОФА.

Клиническая эффективность тофацитиниба

Программа рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) ТОФА включает 6 РПКИ фазы II [48–53] и 5 РПКИ фазы III, объединенных акронимом ORAL [54–59] (рис. 5). Всего в них вошли более 5000 пациентов с умеренно тяжелым/тяжелым РА (около 5700 пациенто-лет) [60].

В исследование J.M. Kremer и соавт. [48] включено 264 пациента с активным РА с недостаточной эффективностью (или плохой переносимостью) МТ и ингибиторов ФНО α в анамнезе. Все пациенты страдали достоверным РА (по критериям Американской коллегии ревматологов – ACR – 1987 г.) и имели высокую активность заболевания: число болезненных суставов (ЧБС) $>$ 9, число припухших суставов (ЧПС) $>$ 6, длительность утренней скованности $>$ 45 мин, СОЭ $>$ 28 мм/ч или уровень СРБ $>$ 10 мг/л. Средняя продолжительность заболевания составила около 10 лет, более чем у 80% пациентов активность сохранялась, несмотря на лечение МТ, а у 15% – МТ и ингибиторами ФНО α . Подавляющее большинство пациентов (94%) были серопозитивны по РФ, 2/3 получали глюкокортикоиды (ГК). За 4–8 нед до включения в исследование предшествующая терапия БПВП и ГИБП была прекращена. Допускался прием НПВП (и других анальгетиков) и ГК \leq 10 мг/сут. Пациенты были рандомизированы на 4 группы: ТОФА 5, 15 и 30 мг два раза в день, а также группу плацебо (ПЛ). Длительность лечения составила 6 нед, а общая продолжительность наблюдения 12 нед. Через 6 нед эффект – 20% улучшение по критериям ACR (ACR20) – отмечен на фоне лечения ТОФА в соответствующих дозах у 70,5; 81,2; 76,8% пациентов, а в группе ПЛ только у 26,9% пациентов

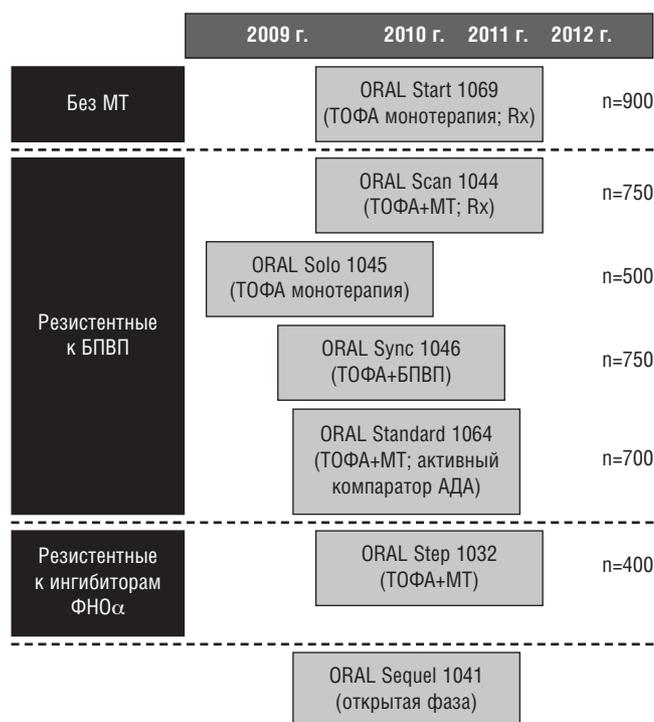


Рис. 5. Программа клинических исследований ТОФА

($p < 0,0001$). Эффект ACR50 имел место у 30–50% пациентов, а ACR70 – у 12–25% пациентов, получавших ТОФА в различных дозах. В группе ПЛ эффективность ACR50/70 была очень низкой (около 7%), вероятно, из-за отсутствия фоновой терапии БПВП. Противовоспалительный эффект ТОФА проявлялся в достоверном улучшении всех компонентов, входящих в критерии ACR. Обращает на себя внимание быстрое развитие эффекта. Различия между основными группами и контролем были заметны уже через 4 нед от начала терапии. У пациентов, получавших ТОФА, отмечено достоверное (более чем на 50%) уменьшение боли (55; 66; 78% пациентов), по сравнению с группой ПЛ (у 14% пациентов). Во то же время по динамике индекса DAS28 и эффективности терапии по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) наблюдалась дозозависимая статистически недостоверная тенденция к более значительному улучшению этих показателей в группах ТОФА. Снижение индекса HAQ ($\geq 0,33$) отмечено в сравниваемых группах у 57; 75; 76 и 36% пациентов соответственно [49]. Однако частота инфекционных осложнений у пациентов, получавших ТОФА в дозах 15 и 30 мг 2 раза в день, была выше (30,4%), чем в группе ПЛ (26,2%).

В исследовании Y. Tanaka и соавт. [52] вошли 140 пациентов, рандомизированных на 5 групп: ТОФА 1, 3, 5 и 10 мг 2 раза в день и ПЛ. Продолжительность исследования составила 12 нед. Эффект по ACR20 отмечен у 64,3; 77,8; 96,3 и 80,8% пациентов, получавших ТОФА в соответствующих дозах, и только у 14,3% пациентов в группе ПЛ. Эффективность ТОФА в дозе 5 мг была выше, чем 10 мг. Интересно, что эффект терапии у пациентов с исходной умеренной активностью ($DAS28 < 5,1$) составил 80% и был выше, чем у пациентов с высокой ($DAS28 > 5,1$) активностью (45,5%). Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) были острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и гиперлипидемия.

Сходные данные получены в 24-недельном РПКИ [50], в которое включено 507 пациентов с активным РА, резистентных к монотерапии МТ. Оценивались дозы ТОФА 1, 3, 5, 10 и 15 мг 2 раза в день. Через 12 нед эффективность (ACR20) была достоверно выше на фоне приема ТОФА в дозах более 3 мг, чем ПЛ: 5 мг (50,7% пациентов), 10 мг (58,1% пациентов), 15 мг (56% пациентов) и 20 мг (53,8% пациентов), чем ПЛ (33% пациентов; $p < 0,05$). Достигнутый эффект на фоне комбинированной терапии ТОФА и МТ, который оценивался по критериям ACR20/50/70, динамике индекса DAS28-СРБ и индекса HAQ, сохранялся в течение всего периода лечения (24 нед).

R. Fleischman и соавт. [51] провели 24-недельное РПКИ (фаза Ib), в котором также исследовалась эффективность монотерапии ТОФА в зависимости от дозы препарата. В исследование было включено 384 пациента с РА, активным несмотря на лечение БПВП (в среднем 1,5–1,9 препарата), которые были рандомизированы на 5 групп: ТОФА 1 мг ($n=54$), 3 мг ($n=51$), 5 мг ($n=49$), 10 мг ($n=61$) и 15 мг ($n=57$) по сравнению с адалимумабом (АДА; $n=53$) и ПЛ ($n=59$). Первичной конечной точкой исследования был эффект ACR20 через 12 нед. Установлено, что лечение ТОФА в дозах ≥ 3 мг 2 раза в день эффективнее ПЛ. Так, эффект (ACR20) отмечен у 39,2% пациентов, получавших ТОФА в дозе 3 мг ($p < 0,05$), у 59,2% пациентов при дозе 5 мг ($p < 0,0001$), у 70,5% пациентов при дозе 10 мг ($p < 0,0001$) и у 71,9% пациентов – 15 мг ($p < 0,0001$), а в группе ПЛ – у 22% пациентов. Эффект ACR50 имел место у 34,7% паци-

ентов (ТОФА 5 мг), у 44,3% пациентов (ТОФА 10 мг) и у 54,4% пациентов (ТОФА 15 мг), а в группе ПЛ – у 10,2% пациентов ($p < 0,0001$ ТОФА против ПЛ), а ACR70 – у 20,4; 37,7; 33,3 и 6,8% пациентов соответственно ($p < 0,001$). Различия в эффективности (ACR20) между ТОФА и АДА (35,9%) отсутствовали ($p=0,105$). Эффект (ACR20/50/70, частота ремиссии по DAS28 и снижение концентрации СРБ) сохранялся в течение всего периода лечения (24 нед). Наиболее частыми НР у пациентов, получавших ТОФА ($n=272$), были мочевого инфекция (7,7%), диарея (4,8%), головные боли (4,8%) и бронхит (4,8%).

Как уже отмечалась, программа фазы III РПКИ включает 6 исследований (ORAL). В настоящее время полностью опубликованы данные 5 РПКИ, в которых сравнивалась эффективность монотерапии ТОФА (ORAL Solo) [54] или комбинированной терапии ТОФА и БПВП с ПЛ у взрослых пациентов (> 18 лет) с умеренно тяжелым/тяжелым развернутым РА, резистентных к БПВП (ORAL Scan, ORAL Synk, ORAL Standard) [55–57] или БПВП и ингибиторам ФНО α (ORAL Step) [58]. Основные критерии включения, особенности РПКИ и «конечные» точки суммированы в табл. 2. Как видно из таблицы, большинство пациентов были женщины ($> 80\%$) с достоверным РА (критерии ACR 1987 г.). До включения в протоколы в исследованиях ORAL Step и ORAL Standard пациенты получали МТ в стабильной дозе (7,5–25 мг/нед), а в исследовании ORAL Scan – 15–25 мг/нед в течение > 6 нед. Назначение более низкой дозы МТ (< 15 мг/нед) разрешалось только из соображений безопасности или если наряду с МТ пациенты получали другой БПВП. На основании исследований фазы Ib–II во всех РПКИ оценивалась эффективность и безопасность двух доз ТОФА – 5 мг и 10 мг 2 раза в день. Допускался прием НПВП в стабильной дозе и ГК (≤ 10 мг/сут). В целом до включения в исследование 84–100% пациентов получали МТ, 7–16% – ингибиторы ФНО α (99% в исследовании Step), 54–63% – ГК. Критериями включения во всех исследованиях был активный РА (ЧПС/ЧПС > 6 , СОЭ > 28 мм/ч или СРБ > 7 мг/л). В исследовании ORAL Scan одним из критериев включения было наличие трех и более эрозий в кистях или стопах или IgM ревматоидный фактор (РФ) и/или антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Основной первичной конечной точкой был эффект ACR20. К критериям исключения относились клинически значимые гематологические или биохимические нарушения, рецидивирующие инфекции (в том числе туберкулезная инфекция), лимфопролиферативные заболевания и злокачественные новообразования в анамнезе, снижение клиренса креатинина < 40 мл/мин.

Следует обратить особое внимание на особенности протоколов и статистических методов в исследованиях ORAL. Во-первых, в контрольных группах пациентов, получавших ПЛ, при отсутствии эффекта через 3–6 мес пациентам назначали ТОФА. Во-вторых, при оценке эффективности терапии использовался метод импутации (imputation) не ответивших на терапию. В-третьих, в РПКИ длительностью свыше 6 мес пациенты без эффекта терапии через 3 мес рассматривались как не ответившие по сравнению с другими пациентами, включенными в исследование, даже если у них в дальнейшем был отмечен эффект лечения. Все это затрудняет сравнение эффективности ТОФА с другими лекарственными препаратами, проходящими клинические испытания для лечения РА. Только

Таблица 2 Общая характеристика РПКИ (фаза III) ТОФА при РА

Параметры	Van der Heijde D. et al. [56] ORAL Scan	Kremer J. et al. [55] ORAL Synk	Van Vollenhoven R.F. et al. [57] ORAL Standard	Burmister GR. et al. [58] ORAL Step	Fleischmann R et al. [54] ORAL Solo
Длительность, мес	24	12	12	6	6
Число пациентов	797	792	717	399	610
Резистентность к препаратам	MT	БПВП	MT	ФНО α	БПВП
Длительность РА, годы	8,8–9,5	8,1–10,2	6,9–9,0	11–13	7,7–8,6
Средний возраст, годы	52–54	51–53	52–56	54–55	50–52
Фоновая терапия	MT	БПВП	MT	MT	Нет
DAS28–CO3	6,25–6,34	6,16–6,44	6,3–6,6	6,4–6,5	6,65–6,71
HAQ	1,23–1,41	1,24–1,45	1,4–1,5	1,5–1,6	1,53–1,54
Средний индекс Sharp/van der Heijde	30,1–37,3	Нд	Нд	Нд	Нд
Группы пациентов:					
ПЛ	160		108	132	112
ТОФА	321		204	133	243
АДА			204		
Первичные конечные точки:					
ACR20, мес	6	6	6	3	3
DAS28<2,6, мес	6	6	6	3	3
HAQ	3	3	3	3	3
средний индекс Sharp/van der Heijde	6	Нет	Нет	Нет	Нет
Статус	Завершено	Завершено	Завершено	Завершено	Завершено

Примечание. Данные, касающиеся характеристики пациентов, в исследовании ORAL Start отсутствуют. Нд – нет данных.

в исследовании ORAL Standard в качестве активного «компаратора» пациенты получали АДА. Основные результаты этих РПКИ суммированы в табл. 3.

В исследование R. Fleischmann и соавт. [54], посвященное оценке эффективности и безопасности монотерапии ТОФА (ORAL Solo), включено 610 пациентов с РА, которые были резистентны по крайней мере к одному БПВП и ГИБП. Пациенты были рандомизированы на 4 группы (4:4:1:1): ТОФА 5 мг и ПЛ, ТОФА 10 мг и ПЛ. Эффект (ACR20) отмечен у 59,8% пациентов группы ТОФА 5 мг, 65,7% пациентов группы ТОФА 10 мг и у 26,7%, получавших ПЛ ($p<0,001$). В группе ТОФА эффект сохранялся в течение 6 мес терапии. Согласно протоколу исследования при отсутствии эффекта через 3 мес пациентам, получавшим ПЛ, назначали ТОФА. Через 3 мес эффективность терапии в этой группе пациентов была такая же, как и у пациентов, изначально получавших ТОФА. Улучшение индекса HAQ составило -0,5 (ТОФА 5 мг) и -0,05 (ТОФА 10 мг) и менее -0,22 в группе ПЛ ($p<0,0001$). В группах пациентов, получавших обе дозы ТОФА, отмечена статистически достоверная положительная динамика отдельных компонентов индексов HAQ и SF-36. Однако по частоте развития ремиссии (DAS28 <2,6) достоверных различий в сравниваемых группах пациентов выявлено не было. Так, у пациентов, получавших ТОФА 5 и 10 мг, частота ремиссии составила 5,6 и 8,7%, а ПЛ – 4,4% ($p=0,62$ и $p=0,10$ соответственно). Эффективность ТОФА не зависит от пола и возраста пациентов, индекса массы тела, серопозитивности по РФ и АЦЦП. В то же время обращает на себя внимание развитие тяжелых инфекционных осложнений (6 случаев), что отмечено только у пациентов, получавших ТОФА.

Ж.М. Kremer и соавт. [55] включили в исследование 792 пациента с РА, частично резистентных к БПВП и/или ГИБП (ORAL Synk). Пациенты были рандомизированы

(2:2:1) на три группы: ТОФА 5 мг, ТОФА 10 мг и ПЛ на фоне стабильной терапии БПВП. Через 6 мес эффект (ACR20) отмечен у 51; 58 и 31% пациентов соответственно ($p<0,0001$ по сравнению с ПЛ). Перевод пациентов группы ПЛ на ТОФА ассоциировался с быстрой положительной динамикой клинической активности, сходной с таковой у пациентов, получавших ТОФА в течение всего исследования. Лечение ТОФА приводило к более выраженному улучшению HAQ по сравнению с ПЛ ($p<0,0001$). Частота ремиссии (DAS28 <2,6) составила в сравниваемых группах 11; 15 и 3% соответственно ($p<0,05$).

В РПКИ ORAL Scan было включено 797 больных с РА с неадекватным ответом на MT [56]. Критериями включения (наряду с перечисленными выше критериями) были не менее трех эрозий по данным рентгенологического исследования суставов или позитивность по РФ или АЦЦП. Через 6 мес эффект (ACR20) имел место у 51% (ТОФА 5 мг), у 62% (ТОФА 10 мг) и у 25% в группе ПЛ ($p<0,0001$ у группы ТОФА по сравнению с ПЛ). Среднее улучшение HAQ составило 0,4 и 0,5 на фоне ТОФА 5 мг и ТОФА 10 мг соответственно и <0,22 в группе ПЛ ($p<0,0001$). Ремиссия (DAS28 <2,6) в сравниваемых группах развилась у 7; 18 и 2% пациентов соответственно ($p<0,05$). Через 6 мес среднее изменение ширины суставной щели (ШСЩ) в группе ПЛ составило 0,47, в группе ТОФА 5 мг 0,12 и в группе ТОФА 10 мг – 0,06 ($p<0,05$ ТОФА 10 мг по сравнению с ПЛ). Однако число пациентов, у которых отсутствовало прогрессирование деструкции суставов, было выше по сравнению с ПЛ (78%) на фоне приема ТОФА в дозе как 5 мг (87%), так и 10 мг (89%; $p<0,05$).

Особенно большой интерес представляют материалы РПКИ ORAL Standard, в котором в качестве «активного компаратора» использовали АДА [57]. В это исследование было включено 717 пациентов, получающих MT с недостаточным эффектом, которые были рандомизированы

Таблица 3 Характеристика РПКИ (фаза III) ТОФА при РА

Авторы	Характеристика; длительность	Число больных по группам	ACR20, %	ACR50, %	ACR70, %	DAS28<2,6, %
<i>Монотерапия ТОФА</i>						
Fleischmann R. et al. [54], ORAL Solo	Неэффективность БПВП и ГИБП; 6 мес	Всего n=610				
		ТОФА 5 мг (n=243)	60*			
		ТОФА 10 мг (n=245)	66*			
		ПЛ (n=61)	27			
<i>Комбинированная терапия ТОФА+БПВП</i>						
Kremer J. et al. [55], ORAL Synk	Неэффективность БПВП и ГИБП; 12 мес	Всего n=792				
		ТОФА 5 мг (n=315)	57*	33,8*	13,2*	11**
		ТОФА 10 мг (n=318)	58*	36,6*	16,2*	14,8*
		ПЛ (n=79/80)	31*	12,7	3,2	2,7
Van der Heijde D. et al. [56], ORAL Scan	Неэффективность МТ; 24 мес	Всего n=797				
		ТОФА 5 мг (n=321)	51*			7,2***
		ТОФА 10 мг (n=316)	62*			18,3*
		ПЛ (n=160)	25			1,6
Van Vollenhoven R.F. et al. [57], ORAL Standard	Неэффективность МТ; активный компаратор АДА; 12 мес	Всего n=717				
		ТОФА 5 мг (n=204)	52*	37*	20*	7***
		ТОФА 10 мг (n=204)	53*	35*	22*	13*
		АДА (n=204)	47*	28**	9**	6***
		ПЛ (n=106)	29	12	2	1
Burmister G.R. et al. [58], ORAL Step	Неэффективность ингибиторов ФНО α ; 6 мес	Всего n=399				
		ТОФА 5 мг (n=133)	42***	27*	14*	7***
		ТОФА 10 мг (n=134)	48*	28*	1*	11***
		ПЛ (n=132)	24	8	2	2
Lee E.B. et al. [59], ORAL Start	МТ-наивные	Всего (n= 952)				
		ТОФА 5 мг (n=371)	71***	46,6***	25,5***	14,6***
		ТОФА 10 мг (n=395)	75,8***	56,2***	37,7***	21,6***
		МТ (n=186)	50,5	27,2	12,0	7,5

Примечание. *p<0,0001; **p<0,001; ***p<0,005 по сравнению с контролем.

на 4 группы: ТОФА 5 мг (n=204), ТОФА 10 мг (n=201), АДА (40 мг 1 раз в 2 нед; n=204) и ПЛ (n=108). Эффект ACR20 отмечен у 52 и 53% пациентов, получавших соответствующие дозы ТОФА, у 47% пациентов, леченных АДА, и у 28% пациентов группы ПЛ (p<0,001). По ACR50 соответствующие показатели составили 37; 35; 28 и 12%, а по ACR70 – 20; 22; 9 и 2% (p<0,0001 обе дозы ТОФА против ПЛ; p<0,001 АДА против ПЛ). Частота ремиссии (DAS28 <2,6) имела место у 7; 13; 6 и 1% пациентов (p<0,05 ТОФА и АДА против ПЛ; p<0,0001 ТОФА 10 мг против ПЛ). ТОФА и АДА достоверно превосходили ПЛ по влиянию на HAQ: -0,6; -0,6; -0,5 и менее -0,22 соответственно (p<0,001 по сравнению с ПЛ).

В РПКИ ORAL Step вошли 399 пациентов с недостаточным эффектом МТ в стабильной (>6 нед) дозе (7,5–15 мг/нед) и по крайней мере одного ингибитора ФНО α в анамнезе [58]. Больные были рандомизированы (2:2:1:1) на 4 группы: ТОФА 5 г и ПЛ, ТОФА 10 мг и ПЛ. Через 3 мес эффект ACR20 отмечен у 42 и 48% получавших ТОФА 5 и 10 мг соответственно и у 24% пациентов в группе ПЛ (p<0,05). Эффект ACR50 имел место у 27; 28 и 8% пациентов (p<0,0001 ТОФА против ПЛ), а ACR70 – у 14; 11 и 2% пациентов (p<0,05 ТОФА по сравнению с ПЛ). Как и во всех предыдущих исследованиях, на фоне ТОФА отмечена более выраженная положительная динамика индекса HAQ: -0,43, -0,46 по сравнению с группой ПЛ (<0,22; p<0,0001) – и частота ремиссии (DAS28 <2,6): 7; 11 и 2% соответственно (p<0,05).

Суммированы данные открытой фазы этих исследований, в которые вошли пациенты (n=4827; 9196 человеко-лет), получавшие ТОФА в дозе 5 или 10 мг/сут [61]. Общая длительность лечения составила 5 лет (687–2187 дней).

Из открытой фазы исследования выбыло 1246 (25,8%) пациентов, в том числе 616 (12,8%) из-за НР, 110 (2,3%) – из-за недостаточной эффективности. Эффект терапии через 1 мес и 60 мес отмечен по ACR20 – у 60,2 и 77,9% пациентов, по ACR50 – у 39,8 и 56,7%, по ACR70 – у 22,7 и 40,4% пациентов. Среднее значение DAS28-СОЭ снизилось с 6,25 до 3,6, а HAQ – с 1,4 до 0,7.

Несомненный интерес представляют данные исследования ORAL Start [59], в котором сравнивалась эффективность монотерапии ТОФА и МТ (10–20 мг/нед) у пациентов с активным РА, не получавших до включения в исследование терапии МТ (МТ-наивные). Всего было включено 952 пациента, которые были рандомизированы (2:2:1) на три группы: ТОФА 5 мг 2 раза в день (n=371), ТОФА 10 мг 2 раза в день (n=395) и МТ (n=186). Как видно из табл. 2, через 6 мес терапии эффективность ТОФА умеренно выше, чем монотерапии МТ. Отсутствие прогрессирования деструкции суставов имело место у 70,5% пациентов, получавших монотерапию МТ, у 83,5% пациентов в группе ТОФА 5 мг 2 раза в день и у 89,7% в группе ТОФА 10 мг 2 раза в день (p<0,05). Сходные данные получены в отношении параметров качества жизни пациентов, однако различия по сравнению с монотерапией МТ в первую очередь касались усредненной динамики соответствующих показателей на фоне приема высокой дозы ТОФА – 10 мг 2 раза в день [62]. Установлено также, что монотерапия ТОФА эффективнее монотерапии МТ как в подгруппах пациентов с очень ранним РА (длительность <6 мес), так и с длительностью РА >6 мес [63]. Однако эти материалы представлены только в виде тезисов, что не позволяет дать окончательного заключения о сравнительной эффективности монотерапии ТОФА и МТ.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности ТОФА в дозах 5 и 10 мг 2 раза в неделю (в виде как монотерапии, так и комбинированной терапии с МТ) у пациентов с активным РА, резистентным к БПВП и ингибиторам ФНО α . Во всех исследованиях отмечено быстрое развитие эффекта, который наблюдался уже через неделю от начала терапии. Антидеструктивный эффект ТОФА в рекомендуемой дозе 5 мг требует дальнейшего подтверждения.

Безопасность тофацитиниба

Согласно предварительному анализу пяти РПКИ фазы III и двух исследований открытой фазы (n=4827) [61], наиболее частыми НР на фоне лечения ТОФА были инфекции (55,8%), поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; 25,4%), мышечно-скелетные нарушения (27,8%). Тяжелые НР имели место у 18,2% пациентов (10,3 на 100 пациенто-лет). Тяжелые инфекции развились у 5,5% пациентов (2,9 на 100 пациенто-лет). В большинстве случаев инфекционные осложнения были не тяжелыми и редко требовали прекращения лечения. В целом частота инфекционных осложнений на фоне лечения ТОФА соответствовала их встречаемости у пациентов, получавших стандартные БПВП (отношение шансов – ОШ=1,4–4,1 на 100 пациенто-лет) и ГИБП (ОШ=6–18,1 на 100 пациенто-лет). Лечение ТОФА в дозе 10 мг чаще вызывало развитие инфекционных осложнений, чем в дозе 5 мг (4,3 против 2,3 на 100 пациенто-лет). Не отмечено связи между частотой инфекционных осложнений и длительностью лечения ТОФА. В то же время обращает на себя внимание увеличение частоты герпетической инфекции (тяжелой и не тяжелой; ОШ=4,6 на 100 пациенто-лет), которая существенно выше, чем на фоне лечения стандартными БПВП и ГИБП (ОШ= 0,56–1,32 на 100 пациенто-лет) [64]. Случаи тяжелой оппортунистической инфекции и туберкулеза наблюдались редко. Тем не менее на фоне лечения ТОФА описано 12 случаев развития туберкулеза, несмотря на применение рекомендуемой процедуры скрининга. При анализе лабораторных нарушений установлено, что снижение уровня гемоглобина (более чем на 20 г/л) имело место у 4,65% пациентов, увеличение содержания аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) – в 2,0 и 0,91% случаев соответственно, умеренная обратимая нейтропения – 1% (случаев тяжелой нейтропении не наблюдалось), не ассоциирующаяся с увеличением риска инфекционных осложнений. В то же время развитие выраженной лимфопении (<0,5 • 1000/мм³), хотя и наблюдается редко, достоверно ассоциируется с риском развития тяжелых инфекций [65, 66]. У 3,6% пациентов наблюдалось увеличение креатинина (>50% от исходного уровня). Однако у здоровых добровольцев каких-либо явных нарушений функции почек на фоне лечения ТОФА зарегистрировано не было [67]. Отмечено дозозависимое увеличение концентрации общего холестерина (ХС), липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности (без существенного нарастания индекса атерогенности). Однако нарастания частоты сердечно-сосудистых катастроф не отмечено, а лечение аторвастатином приводило к снижению концентрации ХС и ЛПНП в крови пациентов [68]. Предварительные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии ТОФА на лабораторные биомаркеры атеросклероза. Отмечено увеличение уровня «антиатерогенных» факторов (лецитин-холестерин ацетилтрансфераза и параок-

соназа) и снижении «проатерогенных» медиаторов (SAA и ЛПВП, ассоциированного с SAA) [69]. Анализ материалов открытых исследований ТОФА не выявил нарастания сердечно-сосудистых осложнений [70], гастроэнтерологических НР (включая перфорацию кишечника) [71] и злокачественных новообразований по сравнению с их частотой, наблюдаемой в общей популяции пациентов с РА. Тем не менее отмечена тенденция к более высокой частоте НР (в том числе инфекционных осложнений) у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α (по сравнению с резистентными к стандартным БПВП) [73], у лиц пожилого возраста (>65 лет) [74, 75], имеющих коморбидные заболевания (сахарный диабет) и получающих ГК и высокие дозы ТОФА (10 мг) [74]. Важные данные получены в открытой фазе исследования ORAL Standard, в котором пациенты, получавшие АДА, без предварительной «отмывки» переключались на прием ТОФА. В целом при «переключении» с АДА на ТОФА отмечено сохранение (или умеренное нарастание) эффективности лечения. Эффект ACR20 в конце периода применения АДА имел место у 76,6% пациентов, а через 4,5 мес после назначения ТОФА – у 90,5% пациентов, ACR50 – у 50,5 и 65,5% пациентов, а ACR70 – у 21 и 36,2% пациентов соответственно. Однако как у пациентов после «переключения» с АДА на ТОФА, так и у пациентов, продолжавших получать ТОФА, отмечено существенное нарастание частоты тяжелых НР, тяжелых инфекционных осложнений и прерывания лечения из-за НР [76]. Примечательно, что курение не оказывало существенного негативного влияния на эффективность ТОФА [77].

Эффективность и приемлемая безопасность ТОФА подтверждены в серии метаанализов [78–83]. У. Не и соавт. [78] включили в метаанализ данные 8 РПКИ [44, 46–49, 51–53] (n=3791). Через 12 нед эффективность ТОФА по ACR20 была достоверно выше, чем ПЛ: ОШ=2,2 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,58–3,07] при приеме ТОФА 5 мг 2 раза в день и ОШ=2,38 (95% ДИ 1,81–3,14) – в дозе 10 мг 2 раза в день. Эффект сохранялся в течение 24 нед: ОШ=1,94 (95% ДИ 1,55–2,44) и ОШ=2,2 (95% ДИ 1,76–2,75) соответственно. Эффект ACR50 через 12 нед также был выше, чем в группе ПЛ: ТОФА 5 мг 2 раза в день ОШ=2,91 (95% ДИ 2,03–4,16) и ТОФА 10 мг 2 раза в день ОШ=3,32 (95% ДИ 2,33–4,72). Однако частота НР, таких как снижение числа нейтрофилов, увеличение креатинина сыворотки, увеличение соотношения ЛПНП/ЛПВП и увеличение концентрации АСТ/АЛТ чаще имело место на фоне ТОФА, чем ПЛ. Общая частота НР и прерывания лечения из-за НР в сравниваемых группах была сходной. Аналогичные данные получены в метаанализе А. Berhan [79]. По крайней мере 20% улучшение по критерию ACR у пациентов, получавших ТОФА, имело место более чем в 4 раза чаще, чем ПЛ (ОШ=4,15; 95% ДИ 3,22–5,32). Однако в группе пациентов, получавших ТОФА, отмечена тенденция к увеличению частоты инфекционных осложнений (ОШ=1,96; 95% ДИ 1,4–2,6), снижения уровня нейтрофилов (ОШ= -0,34; 95% ДИ от -0,450 до -0,2), увеличения уровня ЛПНП и печеночных ферментов. Данные метаанализа РПКИ фазы III свидетельствуют также о сходной эффективности комбинированной и монотерапии ТОФА и о тенденции к более низкой частоте тяжелых НР и прерывания лечения из-за них на фоне монотерапии, по сравнению с комбинированной терапией [81]. М.С. Vieira и соавт. [82] провели метаанализ материалов пяти РПКИ,

включавших оценку эффективности и безопасности ТОФА [58] и ГИБП, в том числе абатацепта [84], голимумаба [85], тоцилизумаба [86] и ритуксимаба [87], у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α . Достоверных различий в эффективности ТОФА и ГИБП не отмечено.

В настоящее время ТОФА зарегистрирован для лечения РА в США, России, Японии, Швейцарии, странах Латинской Америки, но пока не получил одобрения Европейского медицинского агентства (ЕМА) [88–90]. В заключении экспертов ЕМА подчеркивается, что, хотя по данным пяти РПКИ ТОФА обладает способностью положительно влиять на клинические проявления и функциональную активность пациентов с РА, представленных данных не достаточно для окончательного заключения о его клинической эффективности и способности замедлять прогрессирование деструкции суставов. Это в первую очередь касается рекомендованной дозы препарата (5 мг 2 раза в день) и пациентов с недостаточным эффектом двух и более стандартных БПВП. Обращается особое внимание на необходимость подтверждения безопасности лечения ТОФА в долгосрочной перспективе, в отношении риска тяжелых инфекционных осложнений (в первую очередь герпетической инфекции), а также злокачественных новообразований, перфорации кишечника, повреждения печени и кардиоваскулярных осложнений. Тем не менее ТОФА включен в рекомендации EULAR (2013) по лечению РА в качестве препарата, назначение которого «**может быть рассмотрено при неэффективности ГИБП**» (пункт 14) [14]. Однако обращается вни-

мание на риск НР и отсутствие явных преимуществ ТОФА (в том числе с фармакоэкономической точки зрения) по сравнению с ГИБП, применяемыми при РА.

Таким образом, для окончательного вывода о месте ТОФА в лечении РА необходимы дальнейшие исследования. Они в первую очередь должны быть направлены на оценку эффективности и безопасности в процессе длительного применения ТОФА в реальной клинической практике (в том числе в рамках национальных регистров) у пациентов с различными формами РА и коморбидными заболеваниями. Остаются несными перспективы применения ТОФА у пациентов, резистентных не только к ингибиторам ФНО α , но и к другим ГИБП, которые согласно рекомендациям EULAR (2013) [8] позиционируются (наряду с ингибиторами ФНО α) как препараты «первого ряда» для лечения РА, резистентного к МТ. Наконец, представляется целесообразным проведение специальных «стратегических» исследований ТОФА, спланированных в соответствии с концепцией «Лечение до достижения цели» [91].

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2012;365(23):2205–19. DOI: 10.1056/NEJMra1004965.
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под редакцией Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331]
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013]
- Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl 2:i2–45. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201036.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijnsma JWJ, et al.; for the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
- Pincus T, Castrejon I. Evidence that the strategy is more important than the agent to treat rheumatoid arthritis. Data from clinical trials of combinations of non-biologic DMARDs, with protocol-driven intensification of therapy of tight control or treat-to-target. *Bull Hosp Jt Dis*. 2013;71 Suppl 1:S33–40.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964–75. DOI: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492–509. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204573.
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–22. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609–22. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
- Национальные рекомендации по лечению ревматоидного артрита, 2013 (проект). Доступ по ссылке: www.rheumatolog.ru [Natsional'nye rekomendatsii po lecheniyu revmatoidnogo artrita, 2013 (proekt) [National recommendations about treatment of rheumatoid arthritis, 2013 (project)]. Available from: www.rheumatolog.ru]
- Pincus T, Kathryn A, Gibson MD, Castrejon I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Joint Dis*. 2013;71 Suppl 1:S9–19.
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8–26. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>.
- Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: проблемы и значение

- персонализированной медицины. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):5–9. [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: problems and significance of personalized medicine. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(5):5–9. (In Russ.)]
14. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):545–52. [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):545–52. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1547>.
 15. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ, Ильина АЕ. Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита: моноклональные антитела. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(3):75–82. [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML, Ilyina AE. Prospects of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Monoclonal antibodies. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):75–82. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-713>.
 16. Burmester GR, Feist E, Dornier T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(2):77–88. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.168. Epub 2013 Nov 12.
 17. O’Shea JJ, Holland SM, Straudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency and cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(2):161–70. DOI: 10.1056/NEJMra1202117.
 18. O’Shea JJ, Laurence A, McInnes IB. Back to the future: oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9(3):173–82. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.7. Epub 2013 Feb 19.
 19. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):3–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204317. Epub 2013 Sep 26.
 20. Sweeney SE, Firestein GS. Primer: signal transduction in rheumatic disease—a clinician’s guide. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(11):651–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcprheum0631>.
 21. Ghoreschi K, Laurence A, O’Shea JJ. Janus kinases in immune signaling. *Immunol Rev*. 2009;228(1):273–87. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x.
 22. Alicea-Velazquez NL, Boggon TJ. The use of structural biology in janus kinase targeted drug discovery. *Curr Drug Targets*. 2011;12(4):546–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/138945011794751528>.
 23. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(2):66–75. [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav MI. New aspects of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: small molecule inhibitors. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):66–75. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1276>.
 24. Kelly V, Genovese M. Novel small molecule therapeutics in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jul;52(7):1155–62. DOI: 10.1093/rheumatology/kes367. Epub 2013 Jan 7.
 25. Advisory Committee Meeting Tofacitinib for the Treatment of Rheumatoid Arthritis (NDA 203214). Briefing document. May 9, 2012. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM302960.pdf>
 26. Changelian PS, Flanaan ME, Ball DJ, et al. Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor. *Science*. 2003;302(5646):875–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1087061>.
 27. Flanagan ME, Blumenkopf TA, Brisette WH, et al. Discovery of CP-690; 550: a potent and selective Janus kinase (JAK) inhibitor for the treatment of autoimmune diseases and organ transplantant rejection. *J Med Chem*. 2010;53(24):8468–84. DOI: 10.1021/jm1004286. Epub 2010 Nov 24.
 28. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol*. 2008;26(1):127–32. DOI: 10.1038/nbt1358.
 29. Meyer DM, Jesson MI, Li X, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm (Lond)*. 2010;7:41. DOI: 10.1186/1476-9255-7-41.
 30. Cohen S, Zwillich SH, Chow L, et al. Co-administration of JAK inhibitor CP-690,550 and methotrexate is well tolerated in patients with rheumatoid arthritis without need for dose adjustment. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(2):143–51. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03570.x.
 31. Ghoreshi K, Jesson M, Li X, et al. Modulation of innate and adaptive immunity responses by tofacitinib. *J Immunol*. 2011;186(7):4234–43. DOI: 10.4049/jimmunol.1003668. Epub 2011 Mar 7.
 32. Walker JG, Ahern MJ, Coleman M, et al. Expression of Jak3, STAT1, STAT4, and STAT6 in inflammatory arthritis: unique Jak3 and STAT4 expression in dendritic cells in seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):149–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.037929>. Epub 2005 Aug 11.
 33. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(4):416–27. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EYu. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):416–27. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1254>.
 34. Milici AJ, Kudlacz EM, Audoly L, et al. Cartilage preservation by inhibition of Janus kinase 3 in two rodent models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(1):R14. DOI: 10.1186/ar2365. Epub 2008 Jan 30.
 35. Migita K, Koga T, Komori A, et al. Influence of Janus Kinase inhibition on interleukin 6-mediated induction of acute-phase serum amyloid A in rheumatoid synovium. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2309–17. DOI: 10.3899/jrheum.101362. Epub 2011 Aug 15.
 36. Maeshima K, Yamaoka K, Kubo S, et al. A JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of IFN- γ and IL-17 production by human CD4+ T cells. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1790–8. DOI: 10.1002/art.34329. Epub 2011 Dec 6.
 37. Migita K, Komori A, Torigoshi T, et al. CP690,550 inhibit oncostatin M-induced JAK/STAT signaling pathway in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R72. DOI: 10.1186/ar3333.
 38. Rosengren S, Corr M, Firestein GS, Boyle DL. The JAK inhibitor CP-690, 550 (tofacitinib) inhibits TNF-induced chemokine expression in fibroblast-like synoviocytes: autocrine role of type I interferon. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):440–7. DOI: 10.1136/ard2011.150284. Epub 2011 Nov 25.
 39. Yarilina A, Xu K, Chan C, Ivashkiv LB. Regulation of inflammatory responses in tumor necrosis factor-activated and rheumatoid arthritis synovial macrophages by JAK inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):3856–66. DOI: 10.1002/art.37691.
 40. Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, et al. The JAK inhibitor, tofacitinib, reduced the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sep 6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203756.
 41. LaBranchette TP, Jesson MI, Radi ZA, et al. JAK inhibition with tofacitinib suppresses arthritic joint structural damage through

- decreased RANKL production. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3531–42. DOI: 10.1002/art.34649.
42. Boyle DL, Wei N, Singhal AK, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK–STAT1 signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl3):138.
 43. Lee EY, Lee ZH, Song YW. CXCL10 and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2009;8(5):379–83. DOI: 10.1016/j.autrev.2008.12.002. Epub 2008 Dec 25.
 44. Yellin M, Paliienko I, Balanescu A, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of MDX-1100, a fully human anti-CXC10 monoclonal antibody, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1730–9. DOI: 10.1002/art.34330.
 45. Yamaoka K, Kubo S, Sonomoto K, et al. JAK inhibitor, tofacitinib reduced IL-6 and matrix metalloproteinase-3 production in rheumatoid arthritis with suppressed cartilage destruction. *Arthritis Res Ther.* 2012;14 (Suppl 1):P77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3678>.
 46. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, et al. Effects of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(2):208–14. DOI: 10.1111/cei.2014.175.
 47. Genovese MC, Kawabata T, Soma K, et al. Reversibility of pharmacodynamic effects after short- and long-term treatment with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S193.
 48. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1895–905. DOI: 10.1002/art.24567.
 49. Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld GC, et al. Improved pain, physical function and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP 690,550, an orally active Janus kinase (Jak) inhibitor: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):413–6. DOI: 10.1136/ard.2009.108159. Epub 2009 Jul 8.
 50. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):970–81. DOI: 10.1002/art.33419. Epub 2011 Oct 17.
 51. Fleischman R, Cutolo M, Genovese MC, et al. Phase Ib dose-ranging study of the oral JAK inhibition Tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum.* 2012;64:617–29. DOI: 10.1002/art.33383.
 52. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, et al. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(8):1150–8. DOI: 10.1002/acr.20494.
 53. Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, et al. Tofacitinib (CP-690,550), an oral Janus kinase inhibitor, ad monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week phase 2b study. *Arthritis Rheum.* 2011;63 Supp 1:2192.
 54. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al.; ORAL Solo Investigators. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med.* 2012;367(6):495–507. DOI: 10.1056/NEJMoa1109071.
 55. Kremer J, Li Z, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):253–61. DOI: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006.
 56. Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):559–70. DOI: 10.1002/art.37816.
 57. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):508–19. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202433. Epub 2013 Jan 11.
 58. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9865):451–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X. Epub 2013 Jan 5.
 59. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Radiographic, clinical and functional comparison of tofacitinib monotherapy versus methotrexate in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64 Suppl 10:S1049.
 60. Scott LJ. Tofacitinib: a review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2013;73(8):857–74. DOI: 10.1007/s40265-013-0065-8.
 61. Wollenhaupt J, Silverfield J, Bong E, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: an open-label, long term extension safety and efficacy up to 5 years. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S993.
 62. Strand V, Fleischman R, Alten RE, et al. ORAL START: effects of the oral JAK inhibitor tofacitinib monotherapy versus methotrexate on patient-reported outcomes in the phase 3 ORAL START trial of active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;2 Suppl 3:252.
 63. Huizinga TM, Fleischman R, van Vollenhoven R, et al. Tofacitinib monotherapy is effective in methotrexate-naïve patients with disease duration less than 6 months: a post-hoc analysis of early rheumatoid arthritis subjects in a phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:241.
 64. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA.* 2013;309(9):887–95. DOI: 10.1001/jama.2013.1099.
 65. Van Vollenhoven R, Riese R, Krishnaswami S, et al. Relationship between lymphocyte count and risk of infection in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:250.
 66. Sonomoto K, Yamaoka K, Kubo S, et al. Effects of tofacitinib on lymphocytes in rheumatoid arthritis: relation to efficacy and infectious adverse events. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Jan 17. DOI: 10.1093/rheumatology/ket466.
 67. Lawendy N, Krishnaswami S, Wang R, et al. Effect of CP-690,550, an oral active Janus kinase inhibitor, on renal function in healthy adult volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(4):423. DOI: 10.1177/0091270008330982.
 68. McInes IB, Lim H-Y, Lee S-H, et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomized study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):124–31. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202442. Epub 2013 Mar 12.
 69. McInes IB, Kaplan I, Boy M, et al. Effects of tofacitinib on lipid biomarkers in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:416.
 70. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, et al. Cardiovascular safety findings in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib, a novel, oral Janus Kinase inhibitor. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S191.
 71. Lee EB, Curtis JR, Riease R, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of gastrointestinal adverse events across the rheumatoid arthritis clinical program. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S191.
 72. Mariette X, Curtis JR, Lee EB, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancy across the rheumatoid

- arthritis clinical program *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S340.
73. Burmester GR, Charles-Schoeman C, Isaacs JD, et al. Tofacitinib, an oral kinase inhibitor: safety comparison in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to nonbiologic or biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S192.
 74. Gomez-Reino JJ, Hazra A, Fossier C, et al. Post-hoc analysis of serious infection events and selected clinical factor in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S194.
 75. Curtis JR, Schulze-Koops H, Takiya L, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S994.
 76. Genovese MC, van Vollenhoven RF, Willinson B, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in a rheumatoid arthritis open-label extension study following adalimumab therapy in a phase 3 randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S190.
 77. Kremer JM, Greenberg JD, Turesson C, et al. Effects of smoking status on response to treatment with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S599.
 78. He Y, Wong AYS, Chan EW, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2013;14:298. DOI: 10.1186/1471-2474-14-298.
 79. Berhan A. Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2013;14:332. DOI: 10.1186/147-2474-14-332.
 80. Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor. In the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2013;32(10):1414–24. DOI: 10.1007/s10067-013-2329-9. Epub 2013 Jul 23.
 81. Keystone E, Fleischman R, van Vollenhoven R, et al. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor: post-hoc analyses of efficacy and safety of monotherapy versus combination therapy in a phase 3 rheumatoid arthritis population. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:242.
 82. Vieira MC, Wallenstein G, Bradley J, et al. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors – a network meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014;72 Suppl 3:619.
 83. Gaujoux-Viala C, Nam JL, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib – a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):510–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204588.
 84. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353(11):1114–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050524>.
 85. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor inhibitors (GO-AFTER study): A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009;374(9685):210–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60506-7. Epub 2009 Jun 26.
 86. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicenter randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1516–23. DOI: 10.1136/ard.2008.092932. Epub 2008 Jul 14.
 87. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for 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. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2793–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22025>.
 88. European Medical Agency. Xeljanz. 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002542/smops/Negative/human_smpo_000501jsp&mid=WC0b01ac058001d127 (accessed 25 May, 2014).
 89. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 22–25 July 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001851.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
 90. Pfizer. Pfizer Receives CHMP Negative Opinion Regarding Marketing Authorization In Europe For Rheumatoid Arthritis Treatment XELJANZ (tofacitinib citrate). 2013. Available from: <http://press.pfizer.com/press-release/pfizer-receives-chmp-negative-opinion-regarding-marketing-authorization-europe-rheumat> (accessed 25 May 2013).
 91. Buch MH, Pavitt S, Parmar M, Emery P. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(3):183–94. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.5. Epub 2013 Feb 5.

**Ответы на вопросы
к статье С.В. Родионовской,
И.П. Никишиной
«Синдром активации
макрофагов у больных
системным ювенильным
артритом» (с. 208)**

- 1 – А,
2 – А,
3 – Г,
4 – Б,
5 – Е,
6 – А.

Головная боль, эпилептические припадки, когнитивные расстройства и цереброваскулярные заболевания как самые распространенные нейропсихические синдромы при системной красной волчанке

Н.В. Пизова

ГБОУ ВПО
«Ярославская
государственная
медицинская
академия» Минздрава
России, Ярославль,
Россия
150000, Ярославль,
ул. Революционная, 5

Yaroslavl State Medical
Academy of the Ministry
of Health of the Russian
Federation, Yaroslavl,
Russia
Revolutsionnaya Str., 5,
Yaroslavl, 150000
Russia

Контакты: Наталия
Вячеславовна Пизова
pizova@yandex.ru

Contacts:
Natalia Pizova
pizova@yandex.ru

Поступила 16.10.13

Нервная система часто вовлекается в патологический процесс при системной красной волчанке (СКВ). Нейропсихическая СКВ включает комплекс синдромов. Самыми распространенными являются головная боль, эпилептические припадки, когнитивные расстройства, цереброваскулярные заболевания. Патогенетические механизмы развития нейропсихических синдромов различны. Диагностические и терапевтические стратегии должны быть индивидуализированы для заболевания и пациента. В данной статье будут представлены литературные и наши данные по основным наиболее часто встречающимся нейропсихическим синдромам, развивающимся на фоне СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; нейропсихические синдромы.

Для ссылки: Пизова НВ. Головная боль, эпилептические припадки, когнитивные расстройства и цереброваскулярные заболевания как самые распространенные нейропсихические синдромы при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):222–227.

HEADACHE, SEIZURES, COGNITIVE DISORDERS, AND CEREBROVASCULAR DISEASES AS THE MOST COMMON NEUROPSYCHIC SYNDROMES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS N.V. Pizova

The nervous system is often involved in the pathological process in systemic lupus erythematosus (SLE). Neuropsychic SLE includes a combination of syndromes. Headache, seizures, cognitive disorders, cerebrovascular diseases are the most common ones. Pathogenetic mechanisms for the development of neuropsychic syndromes are different. Individual diagnostic and therapeutic strategies for the disease and the patient should be used. This article presents the literature and our own data on the most common neuropsychic syndromes associated with SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus; neuropsychic syndromes.

Reference: Pizova NV. Headache, seizures, cognitive disorders, and cerebrovascular diseases as the most common neuropsychic syndromes in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):222–227.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-222-227>

Системная красная волчанка (СКВ) входит в группу аутоиммунных ревматических заболеваний. Она развивается на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к образованию множества антител к собственным клеткам и их компонентам и возникновению иммунокомплексного воспаления, следствием которого является повреждение многих органов и систем [1–3]. Диагноз СКВ требует клинического и серологического подтверждения, причем пациенты должны соответствовать критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) [4].

Первые попытки классификации психоневрологических симптомов у больных СКВ были предприняты S.S. Kassan и M.D. Lockshin в 1979 г. [5]. К настоящему времени в литературе описано около 30 различных синдромов. Клиническая картина поражения нервной системы при СКВ включает в себя изменения периферической и центральной нервной системы (ЦНС), ве-

гетативные нарушения и психические расстройства. Общая частота неврологических и психических расстройств при СКВ, по данным разных авторов, составляет 80–91% [6–9]. Вовлечение в патологический процесс ЦНС у пациентов с СКВ является серьезным и потенциально опасным для жизни состоянием [10]. Так, по данным ранних исследований, от 7 до 13% летальных исходов у пациентов с СКВ связаны с поражением ЦНС [11–14].

Клинические проявления нейро-СКВ, как неврологические, так и психические, могут быть явными (например, психозы, инсульты и эпилепсия) или скрытыми (головная боль, нейрокогнитивная дисфункция). Все нейропсихические нарушения, развивающиеся у пациентов с СКВ, можно разделить на диффузные (эпилепсия, психические расстройства) и локальные (инсульт), а также на первичные и вторичные. Первичные — это признаки поражения ЦНС, которые являются симптомами заболевания и имеют

связь с активностью болезни. Вторичные связаны с лекарственными воздействиями (интракраниальное кровоизлияние при употреблении антикоагулянтов), присоединением инфекции, гипофункцией или дисфункцией других органов.

В 1999 г. ACR опубликовала номенклатуру и дефиниции нейропсихических расстройств при СКВ [15]. В настоящее время предложены большие и малые критерии [16].

Большие критерии:

1. Неврологические проявления:
 - а) судорожные приступы,
 - б) очаговые двигательные или чувствительные нарушения (гемипарезы, параличи черепных нервов, нарушения походки, поперечный миелит, нейропатия),
 - в) генерализованные расстройства (нарушения сознания, энцефалит, органические мозговые синдромы).
2. Психические изменения:
 - а) психоз (эндогенная депрессия, циклические аффективные нарушения, шизофреноподобные нарушения),
 - б) психоорганические синдромы.

Малые критерии:

1. Неврологические признаки:
 - а) парестезии без объективных расстройств чувствительности,
 - б) головная боль,
 - в) псевдоотек диска зрительного нерва и доброкачественная внутричерепная гипертензия.
2. Психические отклонения:
 - а) реактивная депрессия,
 - б) перепады настроения,
 - в) нарушение умственных способностей,
 - г) беспокойство,
 - д) нарушение поведения.

Считается, что для подтверждения вовлечения в патологический процесс ЦНС достаточно одного большого и одного малого критерия в сочетании с данными электроэнцефалографии, церебральной ангиографии, других методов исследования головного мозга или цереброспинальной жидкости, которая может содержать повышенные титры антинуклеарного фактора, антител к нативной ДНК, антитела к Sm, Ro, La, RNP, антинейрональные и/или лимфотоксические антитела. По данным нескольких исследований, у взрослых с СКВ головная боль встречается в 39–61%, эпилептические припадки – в 8–18%, цереброваскулярные заболевания – в 2–8%, психозы – в 3–5%, черепные невралгии – в 1,5–2,1% и расстройства движений – в 1% случаев. Интересно, что диапазон распространенности таких расстройств, как эмоциональная лабильность и когнитивная дисфункция, значительно шире [9, 17–19] (см. таблицу).

В нашем обзоре будут представлены данные литературы по основным наиболее часто встречающимся нейропсихическим синдромам, развивающимся на фоне СКВ.

Головная боль – одно из самых распространенных клинических проявлений при СКВ. В работе M. Robert и соавт. [20], наблюдавших 50 пациентов с СКВ (средний возраст 24,94 года), жалобы на головную боль предъявляли 20 (40%) больных, 10 (50%) из них имели сосудистую головную боль и 10 (50%) – головную боль напряжения, а у 14 (35,9%) пациентов головная боль была

единственным клиническим проявлением СКВ. В другом исследовании [21] при изучении 80 пациентов с СКВ мигрень, согласно международным критериям, выявлена в 42,5% случаев. R.L. Vrey и соавт. [9], наблюдавшие 128 больных (120 женщин и 8 мужчин) с СКВ, выявили головную боль у 73 (57%) из них: мигрень с аурой – в 42%, мигрень без ауры – в 27%, головную боль напряжения – в 29% и головную боль на фоне идиопатической интракраниальной гипертензии – в 1% случаев. В другом исследовании [22] среди 186 пациентов с СКВ головная боль выявлена в 62% случаев. В то же время, согласно объединенным данным 8 контролируемых и неконтролируемых исследований с использованием критериев Международной классификации головных болей, было показано, что частота первичной и вторичной головной боли при СКВ в среднем составляет 57,1%, при этом мигрень встречается в 31,7% и головная боль напряжения – в 23,5% наблюдений [23]. В одной из последних работ среди 115 пациентов с СКВ уже на 1-м году болезни частота головной боли составила 75,7% (в контроле 66%). 66,1% больных СКВ имели критерии мигрени и 13,9% – головную боль напряжения, в контрольной группе – 52,2 и 16,3% соответственно ($p=0,04$). Оба типа головной боли при СКВ ассоциировались с синдромом Рейно [24].

Головная боль может быть дебютным проявлением СКВ. Эти данные противоречивы, и описано как наличие данного факта, так и его отсутствие [25–27]. Головная боль при СКВ развивается как в активной фазе заболевания [28], так и вне обострения [25, 27].

Вторичная головная боль у пациентов с СКВ может развиваться на фоне патологии почек [29], инфекции [30], церебрального венозного тромбоза [31, 32], внутримозговых или субарахноидальных кровоизлияний [33, 34]

Возникновение головной боли при СКВ может быть связано с тревожно-депрессивными расстройствами [26, 27]. У 59% пациентов она сопровождалась наличием двух и более стрессовых симптомов [26]. С помощью шкалы Гамильтона существенные проявления тревоги обнаружены у 73%, депрессии – у 60% пациентов с СКВ [27]. Схожие результаты описаны в других работах, показавших, что пациенты с СКВ очень часто страдают от перепадов настроения и тревожных расстройств [8, 9].

Эпилептические припадки рассматриваются как важное проявление нейропсихических нарушений при СКВ [35, 36]. Они развиваются у 10–20% больных СКВ [9, 37–40]. Частота их почти в 8 раз выше, чем среди населения в целом. Так, при обследовании 370 пациентов с СКВ (средний возраст 32 ± 14 лет, 88% – женщины, средняя дли-

Частота нейропсихических нарушений при СКВ

>5%	1-5%	<1%
Головная боль	Психозы	Нейропатия черепных нервов
КР	Полинейропатия	Мононейропатии
Изменения настроения		Асептический менингит
Эпилепсия		Демиелинизирующий синдром
ЦВЗ (инсульт, ТИА)		Вегетативные нарушения
Тревожные расстройства		Миастения

Примечание. КР – когнитивные расстройства, ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания, ТИА – транзиторные ишемические атаки.

тельность заболевания $9 \pm 7,8$ года) судороги наблюдались в 35% случаев. Все эпилептические приступы протекали по типу тонико-клонических припадков, у 3 пациентов был эпилептический статус [41].

У 5–10% больных судороги возникают за несколько лет до появления других признаков СКВ [39, 42]. Эпилептические приступы, которые развиваются у пациентов с СКВ до клинической манифестации заболевания, часто протекают по типу первично-генерализованных судорог, а припадки, возникающие после дебюта СКВ, могут быть как парциальными, так и генерализованными [39]. Эпилептические припадки, как правило, ассоциировались с высокой активностью СКВ по SLEDAI ($p=0,07$) и более молодым возрастом начала заболевания ($p=0,08$) [41]. Другими возможными причинами приступов служат инфекции, уремия, гипертензия. Около 1/4 припадков у больных СКВ являются клинически определенными симптомами в виде парциальных моторных или сенсорных приступов и могут быть связаны с локальным патологическим процессом в головном мозге. Наиболее частой причиной эпилепсии у больных СКВ является инсульт. Обычно он приводит к возникновению простых или сложных парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее. Основной причиной очагового поражения мозга является кардиальная эмболия, при этом могут поражаться как крупные сосуды, так и микроциркуляторное русло. У некоторых пациентов церебральная патология связана с первичным васкулитом [36]. Н. Liou и соавт. [43] обнаружили, что среди пациентов с СКВ, имеющих антикардиолипиновые антитела (аКЛ), эпилепсия встречается в 3,7 раза чаще, чем при СКВ без аКЛ. У пациентов с СКВ выявлена корреляция между развитием судорог и повышенным уровнем антител к субъединице NR2 NMDA-рецепторов в ликворе [44, 45] и рибосомальному протеину Р [46, 47]. С другой стороны, низкий риск развития судорог коррелирует с высоким уровнем антител к LA и применением антималярийных препаратов [48, 49].

Когнитивные расстройства и деменция. Ранние исследования связанной с СКВ когнитивной дисфункции имели описательный характер. В последних работах внимание уделяется взаимосвязи КР с применяемыми лекарственными препаратами, активностью болезни, эмоциональным фоном пациентов и наличием антител к фосфолипидам (АФЛ). В одной из первых публикаций [50] показана высокая частота КР при СКВ. В последующих наблюдениях отмечается большой разброс по этому показателю — от 12 до 87% [51–55]. Это расхождение связано с различиями по полу и возрасту изучаемых групп больных СКВ, методам исследования, объему выборки, а также подходом к диагностике КР, особенно в ранних работах. Выраженность КР весьма вариабельна — от минимальной дисфункции до деменции [9, 52, 54, 56]. При изучении КР у 67 больных L. Vreу и соавт. [9] зарегистрировали отсутствие нарушений у 21% из них, легкие КР — у 43%, умеренные КР — у 30% и деменцию — у 6%. Более выраженные нарушения касались зрительно-моторных реакций, вербальной и зрительной памяти.

Основными факторами риска возникновения деменции и более легких КР являются артериальная гипертензия, поражение церебральных артерий (атеросклероз, васкулит), сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, курение, а также наследственная отяго-

щенность по сосудистым и нейродегенеративным заболеваниям. Нередко имеется несколько факторов риска. При этом происходит усиление их неблагоприятного воздействия. При трехлетнем наблюдении за 123 пациентами выявлялись такие сосудистые факторы риска, как гиперхолестеринемия (17,1%), сахарный диабет (21,1%) и артериальная гипертензия (48,0%), а ухудшение когнитивных функций ассоциировалось с повышением уровня АФЛ (54%), длительным приемом преднизолона, наличием сахарного диабета, высоким уровнем депрессии и низким уровнем образования [57].

Большое внимание уделяется изучению взаимосвязи активности болезни и когнитивной дисфункции. При этом были получены противоречивые результаты. Имеются сообщения как о наличии, так и об отсутствии взаимосвязи КР с активностью основного иммунопатологического процесса [58, 59]. Развитие КР может быть связано также с поражением сосудов различного калибра (васкулопатией и/или васкулитом), которое ведет к формированию множественных микроинфарктов в коре и белом веществе головного мозга или к развитию инфарктов в стратегических для когнитивных функций зонах коры [60–62]. Известно, что СКВ ассоциируется с высоким уровнем цереброваскулярных нарушений и «субкортикальной» структурой КР (снижение процессов мышления, уменьшение рабочей памяти), причем именно микрососудистые изменения оказывают наибольшее влияние на когнитивные способности [63]. Деменция при СКВ описана как результат множественных инфарктов, а также у пациентов с лейкоэнцефалопатией (редко) [64].

Среди возможных причин развития КР предполагают антителоопосредованное воздействие на функционирование нейронов [65]. Отмечена достоверная связь между наличием КР и уровнем лимфоцитотоксических антител [66], повышенными титрами к рибосомальному протеину Р [67, 68], с положительными титрами АФЛ (волчаночного антикоагулянта — ВА).

Цереброваскулярные болезни — группа заболеваний головного мозга, обусловленных патологическими изменениями церебральных сосудов с нарушением мозгового кровообращения. Различают преходящие, острые (ОНМК) и хронические прогрессирующие нарушения мозгового кровообращения.

ОНМК наряду с другими поражениями ЦНС при СКВ описаны в большом количестве публикаций. Средний возраст на момент инсульта у больных СКВ составляет около 42 лет [33, 69]. Пациенты с СКВ подвержены более высокому риску возникновения инсульта: в 1,5–9,0 раз выше, чем в контрольной группе подобного возраста [70–72]. Частота инсульта, по данным разных исследований, варьирует от 3 до 15% [33]. При СКВ описаны как ишемические [73], так и геморрагические инсульты. В двух больших исследованиях у 6 из 27 больных с инсультами были кровоизлияния, три из которых — внутримозговые и три — субарахноидальные [33, 69]. За период 1987–2008 гг. в Швеции, по данным нескольких исследований, наблюдалось в общей сложности 4179 пациентов с СКВ. Общее число случаев ОНМК составило 32. При этом в первый год от постановки диагноза СКВ общее число случаев инсульта составило 9, в первые 1–5 лет — 13, в последующие 5–10 лет — 4, после 10 лет — 6 [74].

Патогенез инсульта при СКВ является мультифакторным. Он изучен пока недостаточно и остается предметом многочисленных дискуссий и научных исследований. Повышенная вязкость крови, наличие аутоантител, повышенный уровень гомоцистеина, развитие преждевременного атеросклероза, эндокардиты (как бактериальные, так и Либмана—Сакса) и генетический полиморфизм могут играть роль в развитии болезни. Гиперкоагуляция была зарегистрирована у пациентов с СКВ с историей артериального тромбоза [75]. АФЛ, в том числе ВА, аКЛ и антитела к β 2-гликопротеину-1 связаны с повышенным риском артериальных и венозных тромбозов, в том числе инсульта [76–78]. J. Salvo-Alen и соавт. [79] показали, что дефицит манноза-связывающего лектина экзон-1-полиморфизмов у пациентов с СКВ были связаны с инсультом, но не с другими сердечно-сосудистыми событиями. Также имеются данные, подтверждающие, что инфаркты мозга могут развиваться на фоне церебрального васкулита. Описаны несколько двусторонних мозговых инфарктов у больных с некротическим васкулитом [80], а также у пациентов с острой окклюзией крупных сосудов [81]. J. Mikdashi и соавт. [82] выделили следующие подтипы ишемического инсульта: 1) атеротромботический (45%);

2) с вовлечением мелких сосудов (39%); 3) кардиоэмболический (9%); 4) с неуточненной причиной (7%). Повторные инсульты в 9% случаев развивались в течение года после первого и в 7% — через 1 год и более. В развитии внутримозгового кровоизлияния определенную роль играют изменения в стенках сосудов, связанные с артериальной гипертензией, прием глюкокортикоидов и др. [69, 78]. Тромбоцитопения является независимым фактором риска развития внутримозгового кровоизлияния у пациентов с СКВ [83].

Частота ТИА довольно высока [33, 84, 85]. Среди 175 неотобранных больных СКВ у семи наблюдались ТИА в анамнезе и у 10 — по типу преходящей монокулярной слепоты [84]. В ретро-/проспективном исследовании ТИА выявлены у 7 из 91 [33], а в проспективном — у 35 из 500 пациентов [85].

Таким образом, неврологические синдромы, такие как головная боль, эпилептические припадки, КР и ЦВЗ, при СКВ встречаются довольно часто. Они могут возникать как до, так и на фоне развития аутоиммунной патологии. Неврологическая симптоматика может быть обусловлена различными патогенетическими механизмами.

ЛИТЕРАТУРА

- Иванова ММ. Системная красная волчанка. Клиника, диагностика и лечение. Клиническая ревматология. 1995;(1):2–19. [Ivanova MM. Systemic lupus erythematosus. Clinic, diagnostics and treatment. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1995;(1):2–19. (In Russ.)]
- Иванова ММ. ЦНС-люпус: проблемы и достижения (результаты 10-летнего клинико-инструментального исследования) (лекция). Терапевтический архив. 2001;73(5):25–9. [Ivanova MM. TsNS-lyupus: problems and achievements (results of 10 years' kliniko-tool research) (lecture). *Tерапевтический архив*. 2001;73(5):25–9. (In Russ.)]
- Насонова ВА, Бунчук НВ, редакторы. Ревматологические болезни. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 1997. 520 с. [Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. *Ревматологические болезни. Руководство для врачей*. [Rheumatologic diseases. The management for doctors]. Moscow: Meditsina; 1997. 520 p.]
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780400928>.
- Kassan SS, Lockshin MD. Central nervous system lupus erythematosus. The need for classification. *Arthritis Rheum*. 1979;22(12):1382–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780221210>.
- Пизова НВ. Неврологические и психические расстройства при системной красной волчанке. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(8):76–83. [Pizova NV. Neuropsychiatric disorders in systemic lupus erythematosus. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(8):76–83. (In Russ.)]
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. 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(5):299–308. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000091181.93122.55>.
- Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Rheum*. 2001;45(5):419–23. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200110\)45:5<419::AID-ART360>3.0.CO;2-X](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200110)45:5<419::AID-ART360>3.0.CO;2-X).
- Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus. Prevalence using standardized definitions. *Neurology*. 2002;58(8):1214–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.58.8.1214>.
- Hanly JG, Harrison MJ. Management of neuropsychiatric lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(5):799–821. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2005.04.003>.
- Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Baltimore)*. 1971;50(2):85–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-197103000-00001>.
- Feng PH, Cheah PS, Lee YK. Mortality in systemic lupus erythematosus. A 10-year review. *Br Med J*. 1973;4(5896):772–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.4.5895.772>.
- Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. Entry variables as predictors of prognosis. *Arthritis Rheum*. 1982;25(6):606–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780250601>.
- Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus. II. Causes of death. *Arthritis Rheum*. 1982;25(6):612–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780250602>.
- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599–608. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F).
- Файзулина ДЛ, Шпрах ВВ. Поражение нервной системы при системной красной волчанке. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009;90(7):5–10. [Faizulina DL, Shprah VV. The damage of nervous system in lupus erythematosus. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2009;90(7):5–10. (In Russ.)]
- Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Systemic lupus international collaborating clinics. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):265–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22305>.
- Petri M, Naqibuddin M, Carson KA, et al. Cognitive function in a systemic lupus erythematosus inception cohort. *J Rheumatol*. 2008;35(9):1776–81. Epub 2008 Jul 15.
- Unterman A, Nolte JE, Boaz M, et al. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(1):1–11. DOI: [10.1016/j.semarthrit.2010.08.001](http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.08.001). Epub 2010 Oct 20.
- Robert M, Sunitha R, Thulaseedharan NK. Neuropsychiatric

- manifestations systemic lupus erythematosus: a study from South India. *Neurol India*. 2006;54(1):75–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0028-3886.24713>.
21. Appenzeller S, Costallat L. Clinical implications of migraine in systemic lupus erythematosus: relation to cumulative organ damage. *Cephalalgia*. 2004;24(12):1024–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00785.x>.
 22. Glanz BI, Venkatesan A, Schur PH, et al. Prevalence of migraine in patients with systemic lupus erythematosus. *Headache*. 2001;41(3):285–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.111006285.x>.
 23. Mitsikostas DD, Sfikakis PP, Goadsby PJ. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain*. 2004;127(5):1200–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh146>.
 24. Lessa B, Santana A, Lima I, et al. Prevalence and classification of headache in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2006;25(6):850–3. Epub 2006 Jan 26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-005-0186-x>.
 25. Fernandez-Nebro A, Palacios-Munoz R, Gordillo J, et al. Chronic or recurrent headache in patients with systemic lupus erythematosus: a case control study. *Lupus*. 1999;8(2):151–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/096120399678847443>.
 26. Goh R, Heritzen A, Tan CT, Hoh MC. Headaches and systemic lupus erythematosus: is there an entity of «lupus headache»? *Neurol J Southeast Asia*. 1997;(2):51–6.
 27. Sfikakis PP, Mitsikostas DD, Manoussakis MN, et al. Headache in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Br J Rheumatol*. 1998;37:300–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/37.3.300>.
 28. Amit M, Molad Y, Levy O, Wysenbeek AJ. Headache in systemic lupus erythematosus and its relation to other disease manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(4):467–70.
 29. Isenberg DA, Meyrick-Thomas D, Snaith ML, et al. A study of migraine in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1982;41(1):30–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.41.1.30>.
 30. Appenzeller O. Return to the headache in systemic lupus erythematosus using modern technology. *Cephalalgia*. 1998;18(4):171–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-2982.1998.1804171-3.x>.
 31. Laversuch CJ, Brown MM, Clifton A, Bourke BE. Cerebral venous thrombosis and acquired protein S deficiency: an uncommon cause of headache in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1995;34(6):572–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/34.6.572>.
 32. Vidailhet M, Piette JC, Wechsler B, et al. Cerebral venous thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Stroke*. 1990;21(8):1226–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.21.8.1226>.
 33. Futrell N, Millikan C. Frequency, etiology, and prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. *Stroke*. 1989;20(5):583–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.20.5.583>.
 34. Nakai Y, Hyodo A, Yanaka K, et al. Distal superior cerebellar artery aneurysm in a patient with systemic lupus erythematosus: case report. *Surg Neurol*. 2000;54(1):73–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019\(00\)00261-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019(00)00261-5).
 35. Пизова НВ. Системная красная волчанка и эпилепсия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;(3 приложение 2):35–8. [Pizova NV. Sistemnaya krasnaya volchanka i epilepsiya. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;(3 Suppl 2):35–8. (In Russ.)]
 36. Mayes B, Brey R. Evaluation and treatment of seizures in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 1996;2(6):336–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00124743-199612000-00007>.
 37. Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(6):605–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/41.6.605>.
 38. Herranz MT, Rivier G, Khamashta MA, et al. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1994;37(4):568–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780370418>.
 39. Mackworth-Young CG, Hughes GR. Epilepsy: an early symptom of SLE. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48(2):185. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.48.2.185>.
 40. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001;28(4):766–71.
 41. Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a 3-year prospective study of 370 patients. *PLoS One*. 2013;8(2):e55843. DOI: [10.1371/journal.pone.0055843](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055843). Epub 2013 Feb 12.
 42. Aarli J. Epilepsy and the immune system. *Arch Neurol*. 2000;57(12):1689–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.57.12.1689>.
 43. Liou HH, Wang CR, Chen CJ, et al. Elevated levels of anticardiolipin antibodies and epilepsy in lupus patients. *Lupus*. 1996;5(4):307–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/096120339600500412>.
 44. Arinuma Y, Yanagida T, Hirohata S. Association of cerebrospinal fluid anti-NR2 glutamate receptor antibodies with diffuse neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58(4):1130–5. DOI: [10.1002/art.23399](https://doi.org/10.1002/art.23399).
 45. Kozora E, West SG, Maier SF, et al. Antibodies against N-methyl-D-aspartate receptors in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. *J Neurol Sci*. 2010;295(1–2):87–91. DOI: [10.1016/j.jns.2010.04.016](https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.04.016). Epub 2010 May 23.
 46. Postal M, Costallat LTL, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: Epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2011;25(9):721–36. DOI: [10.2165/11591670-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11591670-000000000-00000).
 47. Yoshio T, Hirata D, Onda K, et al. Antiribosomal P protein antibodies in cerebrospinal fluid are associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005;32(1):34–9.
 48. Andrade RM, Alarcon GS, Gonzalez LA, et al.; LUMINA Study Group. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):829–834. Epub 2007 Sep 17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.077594>.
 49. Malik S, Bruner GR, Williams-Weese C, et al. Presence of anti-La autoantibody is associated with a lower risk of nephritis and seizures in lupus patients. *Lupus*. 2007;16(11):863–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307083365>.
 50. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis*. 1986;174(6):357–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005053-198606000-00008>.
 51. Carlomagno S, Migliaresi S, Ambrosone L, et al. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study. *J Neurol*. 2000;247(4):273–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s004150050583>.
 52. Glanz BI, Slonim D, Urowitz MB, et al. Pattern of neuropsychological dysfunction in inactive systemic lupus erythematosus. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1997;10:232–8.
 53. Hanly JG, Fisk JD, Sherwood G, et al. Cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992;19(4):562–7.
 54. Hay EM, Black D, Huddy A, et al. Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1992;35(4):411–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780350409>.
 55. Kozora E, Thompson LL, West SG, Kotzin BL. Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum*. 1996;39(12):2035–45. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.17803912035>.

- <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780391213>.
56. Mok CC, To CH, Mak A. Neuropsychiatric damage in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(4):221–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000231955.08350.1b>.
 57. McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005;64(2):297–303. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000149640.78684.EA>.
 58. Gladman DD, Urowitz MB, Slonim D, et al. Evaluation of predictive factors for neurocognitive dysfunction in patients with inactive systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000;27(10):2367–71.
 59. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus is independent of active disease. *J Rheumatol*. 1995;22(5):863–7.
 60. Rogers MP, Waterhouse E, Nagel JS, et al. I-123 iofetamine SPECT scan in systemic lupus erythematosus patients with cognitive and other minor neuropsychiatric symptoms: a pilot study. *Lupus*. 1992;1(4):215–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/096120339200100404>.
 61. Tomietto P, Annese V, D'Agostini S, et al. Neuropsychological tests, MRI and SPECT in the evaluation of CNS involvement in SLE. *Reumatismo*. 2003;55(3):171–80.
 62. Waterloo K, Omdal R, Sjøholm H, et al. Neuropsychological dysfunction in systemic lupus erythematosus is not associated with changes in cerebral blood flow. *J Neurol*. 2001;248(7):595–602. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s004150170138>.
 63. Shucard JL, Gaines JJ, Ambrus J Jr, Shucard DW. C-reactive protein and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus. *Cogn Behav Neurol*. 2007;20(1):31–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/WNN.0b013e31802e3b9a>.
 64. Asherson RA, Mercey D, Phillips G, et al. Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis*. 1987;46(8):605–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.46.8.605>.
 65. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):728–34. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<728::AID-ANR16>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<728::AID-ANR16>3.0.CO;2-O).
 66. Long AA, Denburg SD, Carbotte RM, et al. Serum lymphocytotoxic antibodies and neurocognitive function in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(4):249–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.49.4.249>.
 67. Isshi K, Hirohata S. Differential roles of the anti-ribosomal P antibody and anti-neuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1998;41(10):1819–27. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199810\)41:10<1819::AID-ART14>3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199810)41:10<1819::AID-ART14>3.0.CO;2-Y).
 68. Tzioufas AG, Tzortzakis NG, Panou-Pomonis E, et al. The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope to two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(2):99–104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.59.2.99>.
 69. Kitagawa Y, Gotoh F, Koto A, Okayasu H. Stroke in systemic lupus erythematosus. *Stroke*. 1990;21(11):1533–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.21.11.1533>.
 70. Krishnan E. Stroke subtypes among young patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2005;118(12):1415. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.05.026>.
 71. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42:338–46. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199902\)42:2<338::AID-ANR17>3.0.CO;2-U](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199902)42:2<338::AID-ANR17>3.0.CO;2-U).
 72. Bessant R, Duncan R, Ambler G, et al. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Arthritis Rheum*. 2006;55(6):892–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22343>.
 73. Mitsias P, Levine SR. Large vessel occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 1994;44(3 Pt 1):385–93. DOI: http://dx.doi.org/10.1212/WNL.44.3_Part_1.385.
 74. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol*. 2012;12:41. DOI: 10.1186/1471-2377-12-41.
 75. Booth S, Chohan S, Curran JC, et al. Whole blood viscosity and arterial thrombotic events in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;57(5):845–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22766>.
 76. Gonzales-Portillo F, McIntyre JA, Wagenknecht DR, et al. Spectrum of antiphospholipid antibodies (aPL) in patients with cerebrovascular disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2001;10(5):222–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/jscd.2001.29818>.
 77. Blohorn A, Guegan-Massardier E, Triquenot A, et al. Antiphospholipid antibodies in the acute phase of cerebral ischaemia in young adults: a descriptive study of 139 patients. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(3):156–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000047769>.
 78. Jennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology*. 2002;41(6):619–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/41.6.619>.
 79. Calvo-Alen J, Alarcon GS, Tew MB, et al.; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort: XXXIV. Deficient mannose-binding lectin exon 1 polymorphisms are associated with cerebrovascular but not with other arterial thrombotic events. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):1940–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21787>.
 80. Goel D, Reddy SR, Sundaram C, et al. Active necrotizing cerebral vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Neuropathology*. 2007;27(6):561–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1789.2007.00813.x>.
 81. Conen KL, Jeanneret C, Hecker B, et al. Acute occlusive large vessel disease leading to fatal stroke in a patient with systemic lupus erythematosus: arteritis or atherosclerosis? *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):908–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21656>.
 82. Mikdashi J, Handwerker B, Langenberg P, et al. Baseline disease activity, hyperlipidemia, and hypertension are predictive factors for ischemic stroke and stroke severity in systemic lupus erythematosus. *Stroke*. 2007;38(2):281–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000254476.05620.14>. Epub 2007 Jan 11.
 83. Gao N, Wang ZL, Li MT, et al. Clinical characteristics and risk factors of intracranial hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22(5):453–60. DOI: [10.1177/0961203313477226](http://dx.doi.org/10.1177/0961203313477226).
 84. Donders RC, Kappelle LJ, Derksen RH, et al. Transient monocular blindness and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 1998;51(2):535–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.51.2.535>.
 85. Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV, et al. Antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Medicine*. 1989;68(6):353–65.

Комментарии к статье «Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита», опубликованной в №4 за 2013 г.

А.П. Ребров, И.З. Гайдукова

ГБОУ ВПО
«Саратовский
государственный
медицинский
университет
им. В.И. Разумовского»
Минздрава России,
Саратов, Россия
410012, Саратов,
ул. Большая Казачья,
112

V.I. Razumovsky Saratov
State Medical University,
Ministry of Health of the
Russian Federation,
Saratov, Russia
Bolshaya Kazachiya Str.
112, Saratov, 410012
Russia

Контакты: Андрей
Петрович Ребров
andreyrebrov@yandex.ru

Contacts:
Andrey Rebrov
andreyrebrov@yandex.ru

Поступила 04.03.14

Публикация представляет собой комментарии к статье Ш.Ф. Эрдеса, А.Г. Бочковой, Т.В. Дубининой и соавт. «Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита, опубликованной в №4 журнала «Научно-практическая ревматология» за 2013 г., в которой была предложена модификация действующих диагностических критериев анкилозирующего спондилита (АС).

Авторы настоящих комментариев высказывают предложение отложить работу над определениями отдельных нозологических форм (АС и др.) до согласования концепции спондилоартритов (СПА) и обсуждения определений всех форм СПА. Вследствие необходимости широкого обсуждения и тщательной проработки вопросов терминологии рекомендуется воздержаться от принятия измененных Нью-Йоркских критериев до выполнения дополнительных исследований / получения дополнительной информации.

Ключевые слова: спондилоартриты; анкилозирующий спондилит; диагностические критерии.

Для ссылки: Ребров АП, Гайдукова ИЗ. Комментарии к статье «Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита», опубликованной в №4 за 2013 г. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):228–229.

COMMENTS ON THE ARTICLE «EARLY DIAGNOSIS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS» PUBLISHED IN №4, 2013

A.P. Rebrov, I.Z. Gaidukova

The publication is a comments on the article by Sh.F. Erdes, A.G. Bochkova, T.V. Dubinina et al. «Early diagnosis of ankylosing spondylitis» published in the journal «Rheumatology Science and Practice», №4, 2013; a modification of the existing diagnostic criteria for ankylosing spondylitis (AS) was proposed.

The authors of the comments suggest postponing the elaboration of definitions of individual nosological entities (AS, etc.) until the concepts of spondyloarthritides (SA) is agreed upon and the definitions of all SA forms are discussed. Due to the necessity for the broad discussion and detailed examination of the terminology issues, it is recommended to refrain from adopting the modified New York criteria until additional research/further information is provided.

Keywords: spondyloarthritides; ankylosing spondylitis; diagnostic criteria.

Reference: Rebrov AP, Gaidukova IZ. Comments on the article «Early diagnosis of ankylosing spondylitis» published in №4, 2013. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):228–229.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-228-229>

Глубокуважаемые коллеги!

Позвольте обсудить с вами некоторые предложения по оптимизации предстоящей работы:

1. В связи со стратегической важностью рассматриваемых вопросов и большим объемом информации, которую необходимо осмыслить, рассмотреть и технически выправить, в ходе принятия решений предлагаем проявить максимальную осторожность, работать поэтапно и без спешки, с подробным обсуждением каждого действия.

2. Работу над определениями отдельных нозологических форм (анкилозирующего спондилита и др.) предлагаем отложить до согласования концепции спондилоартритов и их определения.

3. После согласования концепции спондилоартритов считаем необходимым обсудить определение всех форм спондилоартритов (псориазического, реактивного артритов и др.), если это будет соответствовать принятой концепции.

4. После принятия определений предлагаем обсудить и утвердить единые сокращения основных определений, что будет способствовать единообразию понимания результатов будущих исследований.

5. Решения, принятые в ходе обсуждения предыдущих пунктов, необходимо опубликовать в центральной печати (терапевтической и ревматологической) для широкого распространения среди ревматологов и врачей других терапевтических специальностей достоверной информации.

6. Разработка классификационных критериев и классификации может быть выполнена после тщательной проработки вопросов терминологии, так как в противном случае участники заседания могут под одним названием понимать разные формы и классифицировать их в соответствии со своими представлениями.

7. От принятия измененных Нью-Йоркских критериев до выполнения дополнительных исследований/получения дополнительной

информации рекомендуем воздержаться по следующим причинам:

- А. Включение нового критерия (в том числе данных магнитно-резонансной томографии — МРТ) может привести к изменению чувствительности и специфичности критериев в целом. Нельзя исключить существенное снижение специфичности имеющихся критериев. Представляется уместным пример с изменением Римских критериев анкилозирующего спондилита, приведших к формированию Нью-Йоркских критериев. Из Римских критериев удалили увеит и боль в грудном отделе позвоночника для увеличения чувствительности и специфичности. Мы же при включении МРТ можем достичь обратного эффекта.
- Б. Тот факт, что все пациенты с анкилозирующим спондилитом и достоверным сакроилиитом имели в анамнезе раннюю дорентгенографическую стадию сакроилиита, не означает, что все пациенты с остеоитом при МРТ «прогрессируют» в рентгенографический сакроилиит и станут больными с анкилозирующим спондилитом. В связи с этим термин «нерентгенографический» представляется нам более уместным.
- В. Включение МРТ в критерии приведет к полной замене понимания сути заболевания, т. е. отныне под термином «анкилозирующий спондилит» будут пониматься большинство ранних аксиальных спондилоартритов (в частности, многие случаи раннего реактивного и псориатического артритов).
- Г. В документах (аннотации к лекарственным средствам и др.) и статьях, опубликованных до и после принятия критериев, под термином «анкилозирующий спондилит» будут подразумеваться разные состояния. Это юридически некорректно, так как при принятии решений о показаниях к применению лекарств эксперты имели в виду именно анкилозирующий спондилит в его первоначальном понимании.
- Д. При применении новых критериев под M45 мы будем кодировать не анкилозирующий спондилит, а аксиальный спондилоартрит, что затруднит понимание статистических данных, касающихся больных анкилозирующим спондилитом.
- Е. Принятие критериев в отдельно взятой стране приведет к непониманию зарубежными коллегами того, каких пациентов мы включали в исследования (это может затруднить проведение клинических исследований и осложнит процесс публикации в зарубежной печати). Наконец, новые подходы дезориентируют российского читателя относительно выборки зарубежных исследований, где по-прежнему под больными анкилозирующим спондилитом будут понимать лиц, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям.

Нам понятно желание авторов проекта официально начать лечение пациентов с нерентгенографическими аксиальными спондилоартритами ингибиторами фактора некроза опухоли α , но мы считаем недопустимым достижение этой цели путем «переименования» нерентгенографического спондилоартрита в анкилозирующий спондилит.

Большое число исследований, которые в настоящий момент проводятся с включением пациентов с нерентгенографическими аксиальными спондилоартритами, позволяет надеяться на получение в ближайшем будущем более точной информации о спондилоартритах, динамике их развития и особенностях лечения. Это может привести к модификации существующих критериев спондилоартрита, приведет к модификации Международной классификации болезней и, возможно, к включению новых показаний (таких как аксиальный спондилоартрит) в аннотации к существующим лекарственным препаратам. Этот процесс может быть согласован только на мировом уровне и не может быть решен в рамках отдельно взятого государства.

Исходя из сказанного выше, *на сегодняшний день* нам представляются разумными следующие термины:

Спондилоартриты — это системные воспалительные заболевания, для которых характерно частое вовлечение в воспалительный процесс крестцово-подвздошных сочленений, позвоночника, наличие периферического моно- или олигоартрита, серонегативность по ревматоидному фактору, отсутствие ревматоидных узелков, семейные случаи заболевания, ассоциация с HLA-B27 антигеном, частое развитие энтезитов, типичные внесуставные проявления (увеит, поражение кожи и слизистых оболочек, воспалительные заболевания кишечника и т. д.). Основными заболеваниями, относящимися к спондилоартритам, следует считать: анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), псориатический артрит, реактивный артрит, артрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом), и недифференцированный спондилоартрит.

Анкилозирующий спондилит — хроническое системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии с преимущественным поражением позвоночника (спондилит), с возможным вовлечением периферических суставов (артрит), энтезисов (энтезит), глаз (увеит), сердца, аорты и других внутренних органов при обязательном наличии достоверного сакроилиита, подтвержденного рентгенографически.

Нерентгенографические аксиальный и периферический спондилоартриты предлагаем рассматривать как недифференцированный спондилоартрит.

На обсуждении классификации до согласования терминологии и концепции спондилоартритов позвольте не останавливаться.

С уважением, А.П. Ребров, И.З. Гайдукова

Обзор VI научно-образовательного курса EULAR, посвященного системной красной волчанке (Италия, Пиза, 1–6 сентября 2013 г.)

Т.А. Панафидина

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia Kashirskoe Shosse, 34A, Moscow, 115522 Russia

Контакты: Татьяна Александровна Панафидина
panafidina@inbox.ru

Contacts:
Tatiana Panafidina
panafidina@inbox.ru

Поступила 18.12.13

В статье представлен краткий обзор материалов лекций и практических занятий VI научно-образовательного курса Европейской антиревматической лиги (EULAR), посвященного системной красной волчанке (СКВ), проходившего в начале сентября 2013 г. в итальянском городе Пиза. Целями курса являются обучение молодых практикующих ревматологов ранней диагностике, своевременному и адекватному лечению с учетом современных представлений об этиопатогенезе СКВ, применению рекомендаций и классификационных критериев EULAR, разбор трудных клинических случаев. Основные вопросы данного курса касались поражения нервной системы при СКВ, волчаночного нефрита, терапии традиционными и генно-инженерными биологическими препаратами, ведения беременности при СКВ, необходимости стандартизации методов диагностики и лечения этих состояний.

Ключевые слова: VI научно-образовательный курс EULAR; системная красная волчанка; поражение нервной системы при системной красной волчанке; волчаночный нефрит; беременность при системной красной волчанке; глюкокортикоиды; иммуносупрессанты.

Для ссылки: Панафидина Т.А. Обзор VI научно-образовательного курса EULAR, посвященного системной красной волчанке (Италия, Пиза, 1–6 сентября 2013 г.). Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):230–237.

AN OVERVIEW OF THE VI EULAR SCIENTIFIC EDUCATIONAL COURSE DEDICATED TO SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (PISA, ITALY, SEPTEMBER 1–6, 2013)

T.A. Panafidina

The article presents an overview of the lectures and workshops of the VI scientific educational course by the European League against Rheumatism (EULAR) dedicated to systemic lupus erythematosus (SLE), which was held in Pisa, Italy, in early September 2013. The course aims were to train young practicing rheumatologists to make early diagnosis and provide timely and adequate treatment with allowance for the current concepts of SLE etiopathogenesis; the use of the EULAR recommendations and classification criteria; and analysis of complex clinical cases. The main issues of this course included lesion of the nervous system in SLE, lupus nephritis, therapy with traditional and biological response modifiers, management of pregnancy in SLE patients, the need for standardization of the methods for the diagnosis and treatment of these conditions.

Keywords: VI EULAR scientific educational course; systemic lupus erythematosus; lesion of the nervous system in systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; pregnancy in systemic lupus erythematosus; glucocorticoids; immunosuppressants.

Reference: Panafidina TA. An overview of the VI EULAR scientific educational course dedicated to systemic lupus erythematosus (Pisa, Italy, September 1–6, 2013). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):230–237.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-230-237>

Вдохновителем и главным организатором данного курса является профессор S. Bombardieri. Курс проходит каждые 2 года, начиная с 2003 г., всегда в г. Пизе, где живет и работает профессор. Программа ориентирована на молодых (до 40 лет) ревматологов из разных стран, желающих получить самую современную и актуальную информацию по этиологии, патогенезу и лечению системной красной волчанки (СКВ). Принимая во внимание мультидисциплинарность данной проблемы, лекторами этих курсов являются не только самые известные ревматологи, но и представители смежных специальностей: неврологи, нефрологи, акушеры-гинекологи, дерматологи, иммунологи (всего 36 лекторов из 12 стран).

Ключевыми темами данного курса являлись: поражение нервной системы при СКВ,

волчаночный нефрит (ВН), терапия традиционными и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), ведение беременности при СКВ.

Поражение нервной системы при системной красной волчанке (лекторы P.L. Meroni, Италия; M.F. Moraes-Fontes, Португалия; M. Govoni, Италия; G.Bertsias, Греция)

Мое глубокое убеждение состоит в том, что СКВ — прежде всего неврологическая болезнь, при которой могут быть вовлечены другие органы.

Graham R.V. Hughes (1998)

Нейролюпус, или нейропсихические расстройства при СКВ (НПСКВ), — разнообразные диффузные или очаговые поражения

центральной (ЦНС), периферической и/или автономной нервной системы, а также психические расстройства при СКВ, в отсутствие инфекции, метаболических нарушений и побочного влияния лекарственных препаратов [1]. Поражение нервной системы является тяжелым осложнением СКВ, ассоциировано с высокой активностью болезни, неблагоприятным прогнозом, ранней и высокой смертностью пациентов. Согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1982 г. проявлениями поражения нервной системы, обусловленного СКВ, считались только эпилептические приступы и психозы [2]. В 1999 г. ACR значительно расширила этот список, разграничив при этом поражение ЦНС (диффузное и очаговое) и периферической нервной системы [3]. В 2012 г. в диагностические критерии СКВ (SLICC) были включены следующие проявления: эпилептические приступы, острый психоз, поли/мононевриты, миелит, периферическая нейропатия, патология черепных нервов [4].

Частота НПСКВ колеблется от 14 до 89%, такой разброс обусловлен отсутствием четкого отбора пациентов, стандартов обследования для выявления НПСКВ, сложностью в определении активного и хронического процесса, психических расстройств [5]. Интерпретация симптомов нейролюпуса часто субъективна, редко пациенты проходят полный объем необходимого неврологического и психиатрического обследования, в итоге только 25% пациентов с НПСКВ имеют соответствующий диагноз. Последний метаанализ исследований, посвященных НПСКВ, продемонстрировал, что их частота составляет 56,3%, т. е. каждый второй пациент с СКВ имеет поражение нервной системы [6].

Наиболее часто встречающиеся НПСКВ (10–20%) – головная боль, когнитивные нарушения, изменения настроения; частые (5–10%) – эпилептические приступы, цереброваскулярные нарушения (инсульт, транзиторные ишемические атаки); редкие (2,5–3,5%) – психозы, периферическая нейропатия и очень редкие (<1%) – хорея, двигательные нарушения, краниальная нейропатия, миелопатия, асептический менингит и др. [7].

Очень трудна диагностика НПСКВ. Большинство проявлений НПСКВ встречаются за 6 мес до или в течение первых 2 лет с момента установления диагноза СКВ, но могут возникать и после 15 лет болезни [8]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга позволяет выявить структурные (анатомические) признаки поражения нервной системы; позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – метаболические и перфузионные нарушения. По данным МРТ изменения разной степени выраженности могут быть у здоровых людей и у больных СКВ, не имеющих НПСКВ, в то же время у 40% пациентов с НПСКВ картина МРТ абсолютно нормальная [9]. При определении аутоантител, специфичных для НПСКВ, продемонстрированы следующие результаты: концентрация антифосфолипидных антител (АФЛ), антирибосомальных Р-антител и антител к рецептору глутамата (анти-NR2) коррелирует с наличием у пациентов НПСКВ, уровень антител к Sm-антигену (анти-Sm) не ассоциирован с НПСКВ. Ведущими специалистами из разных стран мира разрабатываются опросники для оценки нейропсихического статуса пациентов, на данный момент их существует более 40, не во всех странах они валидированы.

Механизмы патогенеза НПСКВ многообразны: воздействие на нервную систему аутоантител (иммунных ком-

плексов, АФЛ, антирибосомальных Р- и антинейрональных антител), провоспалительных цитокинов и микроангиопатия.

Следует выделить два патогенетических фенотипа НПСКВ: воспалительный (нейротоксический) и ишемический (тромботический или васкулопатический). Ишемический фенотип НПСКВ характеризуется очаговым поражением нервной системы, изменениями на МРТ, высоким уровнем АФЛ, перенесенными транзиторными ишемическими атаками в анамнезе. Для воспалительного фенотипа НПСКВ характерны диффузное поражение нервной системы, нормальные данные МРТ, общая высокая активность СКВ, наличие антирибосомальных и анти-NR2-антител, ассоциация с когнитивными расстройствами, головной болью, сменой настроения. Терапия данных фенотипов различается, при ишемическом типе НПСКВ необходим прием низких доз аспирина, антикоагулянтов, при воспалительном – терапия высокими дозами глюкокортикоидов (ГК) и иммуносупрессантов [8].

Рекомендации [8, 10, 11]:

- Всем пациентам, которым впервые выставлен диагноз СКВ, необходимо проводить МРТ головного мозга, независимо от того, есть признаки поражения нервной системы или нет. В дальнейшем при возникновении симптомов НПСКВ будет возможна сравнительная оценка данных исследования.
- Методы обследования пациентов с подозрением на НПСКВ должны включать: исследование спинномозговой жидкости (для исключения инфекционного поражения ЦНС), электроэнцефалографию (ЭЭГ), проведение нейропсихологических тестов, осмотр психиатра, электронейрографию (при периферической нейропатии), МРТ головного и спинного мозга. Если по данным МРТ отсутствуют признаки поражения нервной системы, дополнительно проводится ПЭТ.
- Лечение высокими дозами ГК и иммуносупрессантами проводится при подозрении на воспалительный тип НПСКВ (неврит глазного нерва, рефрактерная эписивность, поперечный миелит, периферическая нейропатия, психоз) на фоне высокой генерализованной активности СКВ. Антитромботическая/антикоагулянтная терапия назначается при очаговых проявлениях, ассоциированных с высоким титром АФЛ и/или тромботическими осложнениями при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях, хорея. Симптоматическая терапия: анальгетики, антидепрессанты, антипсихотики.

Волчаночный нефрит

(лекторы **D.T. Voumpas, Греция;**

F.A. Houssiau, Бельгия; G. Morigi, Италия)

Поражение почек – самое частое из тяжелых проявлений СКВ, развивается у 40–80% пациентов, из них у 15–20% прогрессирует в терминальную стадию почечной недостаточности [12]. Для выбора успешной тактики лечения с присоединением иммуносупрессивной терапии всем пациентам с активным нефритом рекомендованы биопсия почки, определение морфологического типа нефрита (класс I–VI) [12, 13]. Иммуносупрессивная терапия всегда

должна применяться при III, IV, V классах нефрита и при определенных клинических и лабораторных показателях I и II классов. Выделяют индукционную, направленную на достижение ремиссии (продолжительностью 3–6 мес), и поддерживающую ремиссию фазы лечения иммуносупрессантами.

В индукционную фазу лечения III и IV классов нефрита (рекомендации Всемирной организации здравоохранения) применяют следующие режимы:

1. EUROLUPUS – низкие дозы циклофосфана (ЦФ), внутривенное (в/в) введение по 500 мг 1 раз в 2 нед, продолжительностью 3 мес, или микофенолата мофетил (ММФ) 3 г/сут в течение 6 мес в сочетании с высокими дозами ГК (в/в метилпреднизолон 500–750 мг 3 дня подряд + прием преднизолона внутрь в дозе 0,5 мг/кг/сут в течение 4 нед).

2. NIH-режим (разработан National Institute of Health, США) – в/в введение высоких доз ЦФ 0,75–1 г/м² 1 раз в 1 мес в течение 6 мес в сочетании с ГК перорально в дозе 0,5–1,0 мг/кг/сут, с последующим снижением до низких доз.

Если пациенты имеют факторы неблагоприятного прогноза (снижение скорости клубочковой фильтрации – СКФ, – фибриноидные некрозы по данным биопсии), то применяют высокие дозы ЦФ – 0,75–1 мг/м², в/в 1 раз в месяц в течение 6 мес, или пероральный прием ЦФ 2–2,5 мг/кг/сут в течение 3 мес, возможно также назначение ММФ 3 г/сут. Азатиоприн (АЗА) в дозе 2 мг/кг/сут может применяться в индукционную фазу у пациентов, не имеющих факторов неблагоприятного прогноза, и при наличии противопоказаний к назначению ЦФ, ММФ или их недоступности. Индукционная терапия V класса нефрита с нефротическим синдромом осуществляется ММФ в дозе 3 г/сут в течение 6 мес в комбинации с преднизолоном 0,5 мг/кг/сут, альтернативой могут быть ЦФ, циклоспорин (ЦС), такролимус. При V классе без нефротического синдрома успешно применяются АЗА и ЦС. Поддерживающая фаза терапии ВН III, IV, V классов: ММФ 2 г/сут или АЗА 2 мг/кг/сут в течение не менее 3 лет в сочетании с низкими дозами ГК (преднизолон 5–7,5 мг/сут), возможно применение ЦС [12–15].

Цель терапии ВН: достижение *полного ответа* – снижение уровня суточной протеинурии <0,5 г/сут + нормальная СКФ (± 10 –20% отклонения от нормы) или *частичного ответа* – снижение уровня суточной протеинурии на $\geq 50\%$ от исходного + нормальная СКФ (± 10 –20%). Частичный ответ должен быть достигнут в течение 6 мес, но не позже 12 мес от начала индукционной фазы терапии [12]. *Ремиссией* нефрита следует считать протеинурию $\leq 0,2$ г/сут в сочетании с нормальными показателями СКФ [16].

Около 20–30% пациентов резистентны к индукционной терапии ВН. Рабочее определение «рефрактерного» нефрита (Европейской антиревматической лиги – EULAR): отсутствие снижения суточной протеинурии и ухудшение СКФ к 4-му месяцу терапии, или отсутствие частичного ответа на терапию к 12-му месяцу, или отсутствие полного ответа на терапию к 24-му месяцу. Тактика лечения «рефрактерного» нефрита: комбинации в/в введения ЦФ, в том числе и мегадозы: ЦФ 0,75–1 г/м² 1 раз в месяц в течение 6 мес, далее 1 раз в 3 мес на протяжении 2–3 лет (НИН-режим) или ММФ с ГК, в/в введение иммуноглобулина, ритуксимаба (РТМ), назначение ЦС в виде

монотерапии или в комбинации с другими препаратами, трансплантация стволовых клеток, плазмаферез, иммуноадсорбция [12].

При ВН необходимо контролировать следующие иммунологические маркеры: концентрацию С3- и С4-компонентов комплемента, антител к ДНК (анти-ДНК) и антител к С1q-компоненту комплемента (анти-С1q). Более информативным предиктором обострения нефрита являются не абсолютные значения перечисленных показателей, а их изменения в динамике [16].

Рекомендации [12, 13]:

- Всем пациентам с СКВ, имеющим протеинурию $\geq 0,5$ г/сут, особенно в сочетании с гематурией и/или клеточными цилиндрами, должна проводиться биопсия почки с определением класса нефрита, индекса активности, индекса хронизации и степени микроангиопатии. Повторную биопсию следует проводить при обострении нефрита или при ухудшении, резистентности к проводимой иммуносупрессивной или биологической терапии в течение 1 года, она позволит определить возможное изменение морфологического класса нефрита, индекса активности и хронизации, возможную другую патологию.
- Терапия «рефрактерного» нефрита: если в индукционную фазу использовался ЦФ, то заменить его на ММФ, и наоборот: если ММФ, то на ЦФ, дополнительно вводить РТМ, иммуноглобулин, при быстро прогрессирующем нефрите применить плазмаферез, иммуноадсорбцию.
- Обязательное назначение гидроксихлорохина.
- Симптоматическая терапия: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при протеинурии $>0,5$ г/сут и/или артериальной гипертензии, статины – при дислипидемии, низкие дозы аспирина для профилактики тромботических осложнений у АФЛ-позитивных пациентов, антикоагулянты – при нефротическом синдроме с тяжелой гипоальбуминемией (особенно у АФЛ-позитивных пациентов), препараты кальция и витамин D.
- Необходимо осуществлять мониторинг каждые 2–4 нед в течение 2–4 мес от момента установления диагноза или обострения нефрита: определение массы тела, артериального давления (АД), креатинина и альбумина в сыворотке крови, уровня протеинурии, цилиндратурии, дислипидемии, иммунологических маркеров – С3 и С4, анти-ДНК, анти-С1q, клинического анализа крови. При достижении полного или частичного ответа мониторинг проводится каждые 3–6 мес.

Традиционные препараты в лечении системной красной волчанки (лекторы J.W.J. Bijlsma, Голландия; G. Ruiz-Irastorza, Испания; N. Costedoat-Chalumeau, Франция)

Традиционные препараты в лечении СКВ – ГК, антималярийные препараты (гидроксихлорохин) и иммуносупрессанты (цитотоксиканы). Они обладают хорошей эффективностью и, что немаловажно, сравнительно низкой стоимостью, накоплен значительный опыт их практического применения.

Глюкокортикоиды [17]

Основным средством лечения СКВ являются ГК, которые успешно применяются уже более 60 лет. Несмотря на такой длительный период, их использование больше сравнимо с искусством, чем с наукой. До сих пор не стандартизованы дозы, методы введения и длительность приема в зависимости от клинических проявлений СКВ, схемы снижения после достижения терапевтического эффекта, открыт вопрос о возможности полной отмены в период стойкой ремиссии заболевания. Европейскими ревматологами предложен следующий алгоритм терапии ГК (в пересчете на преднизолон):

- низкие дозы (<7,5 мг/сут) – при поражении кожи, артрите;
- средние дозы (7,5–30 мг/сут) – при поражении кожи, артрите, серозитах;
- высокие дозы (>30 мг/сут) – при гематологических нарушениях, волчаночном нефрите, поражении нервной системы, васкулите;
- в/в пульс-терапия – при волчаночном нефрите, поражении нервной системы, васкулите;
- терапия высокими дозами ГК должна всегда сочетаться с применением иммуносупрессантов.

Полный отказ от приема ГК может привести к обострению заболевания, которое вновь потребует назначения средних или высоких доз ГК в сочетании с цитотоксиками, формированию необратимых изменений во многих органах и системах, поэтому следует постоянно, неопределенно долго принимать низкие дозы ГК (5–7,5 мг/сут) в период ремиссии СКВ.

Основными побочными эффектами ГК являются повышенная склонность к инфекциям, остеопороз/остеолиз, изменения психологического статуса пациента, развитие метаболического синдрома, повышенный риск кардиоваскулярных заболеваний.

Рекомендации:

- Всем пациентам с СКВ должна проводиться адекватная терапия воспаления до достижения ремиссии. Целесообразно назначение средних и высоких доз ГК на 2–3 мес, прием низких доз в межприступный период.
- Пациенты, получающие ГК, должны профилактически принимать препараты кальция и витамина D, при верификации диагноза остеопороза – бисфосфонаты.
- Должен осуществляться постоянный мониторинг уровня гликемии, липидов крови, АД, массы тела. Оценка суммарного сердечно-сосудистого риска, адекватная коррекция модифицируемых факторов риска, отказ от курения, физическая активность позволяют минимизировать неблагоприятное воздействие ГК на сердечно-сосудистую систему.

Аминоинолиновые препараты (гидрохлорохин) [18]

Лекарства не работают у тех пациентов, которые их не принимают.

C. Everret Koop

Гидрохлорохин зарекомендовал себя как препарат, снижающий общую активность СКВ, частоту обострений СКВ и тромботических осложнений, дозу ГК, предотвращающий развитие хронической почечной недостаточности у пациентов с ВН, обладающий протектив-

ным действием на углеводный и липидный обмен. Он безопасен в период беременности и лактации. Побочные эффекты: диспепсия, пигментация кожи голени, ретинопатия.

Рекомендации:

- Всем пациентам с СКВ, независимо от степени активности заболевания, должен назначаться гидрохлорохин.
- Мониторинг ретинопатии: осмотр глазного дна в течение первого года его приема и ежегодно после 5 лет непрерывной терапии.

Иммуносупрессанты [19]

Для лечения СКВ применяют следующие иммуносупрессанты: ЦФ, АЗА, ММФ, метотрексат (МТ), ЦС, такролимус.

Основными препятствиями для назначения этих препаратов всегда считались высокий риск инфекций, малигнизации и неблагоприятное воздействие на фертильность. В последние годы накоплен достаточный опыт исследований, позволяющий свести к минимуму перечисленные риски. Принятые сейчас схемы введения иммуносупрессантов (например, EUROLYPUS) ассоциированы с низким риском развития инфекций и малигнизации. ЦФ может вызывать раннюю менопаузу и бесплодие при определенных условиях: возраст пациентки >30–35 лет и кумулятивная доза >10–12 г. ЦФ, МТ и ММФ противопоказаны в период беременности и лактации, ЦС и такролимус – только в период лактации, АЗА безопасен как при беременности, так и при лактации.

Следующими актуальными вопросами являются: какому препарату отдать предпочтение – ЦФ или ММФ, АЗА или ММФ; эффективно ли назначение МТ пациентам с СКВ; в каких случаях назначать ЦС и такролимус. ЦФ необходимо назначать в индукционную фазу терапии при выявлении ВН, при поражении нервной системы, васкулите. ММФ может применяться в период как индукционной, так и поддерживающей ремиссии фазы лечения. ММФ показал эффективность большую, чем ЦФ, в индукционной и большую, чем АЗА, в поддерживающей фазе лечения у пациентов испанского и афроамериканского происхождения, поэтому во всех остальных этнических группах индукцию ремиссии следует начинать с ЦФ. МТ хорошо себя зарекомендовал при лечении кожных и суставных проявлений СКВ, терапевтическая доза препарата 15–20 мг/нед. АЗА используется для поддерживающей терапии волчаночного нефрита, позволяет снизить дозу ГК, не противопоказан во время беременности и лактации. ЦС и такролимус используются как препараты второго ряда, в комбинированной терапии ВН.

Рекомендации:

- Раннее назначение иммуносупрессантов в сочетании с ГК при высокой активности СКВ.
- Терапию необходимо начинать с индукционной фазы. В этот период помимо назначения ГК перорально используется пульс-терапия ГК, ЦФ или ММФ в течение 3–6 мес, после чего показан прием ММФ или АЗА в сочетании с ГК в поддерживающей фазе в течение минимум 3 лет. Перед началом введения ЦФ следует учитывать пол, возраст, этническое происхождение пациентов. Необходимо определять кумулятивную дозу ЦФ, она не должна превышать 10 г.

- Заменить ЦФ, ММФ, МТ на АЗА за 3–6 мес до планируемой беременности.
- В период терапии иммуносупрессантами осуществляется мониторинг числа клеток крови, функции печени и почек, АД.

Генно-инженерные препараты в лечении системной красной волчанки (F.A. Houssiau, Бельгия; M. Mosca, Италия)

Сложно превзойти успех ГК в лечении СКВ. До появления этих препаратов, в 1953 г., только 50% пациентов с СКВ выживали к 3-му году болезни, а в 2010 г. выживаемость составляла уже 92% к 10-му году заболевания среди пациентов с ВН (самой частой тяжелой формой СКВ) [13]. Но ГК являются и основной причиной развития необратимых повреждений при СКВ: ожирение, остеопороз, переломы, сердечно-сосудистые осложнения и т. д. [20]. Широкий выбор иммуносупрессантов позволяет снизить суммарную дозу и длительность приема ГК, не уменьшая, а, наоборот, повышая при этом эффективность лечения. Почему возникает необходимость применения кардинально новых видов лечения СКВ? Во-первых, существуют варианты течения СКВ, не отвечающие на традиционные схемы лечения, во-вторых, учитывая неблагоприятное побочное воздействие даже низких доз ГК, разрабатываются режимы терапии без ГК [21].

К ГИБП, применяемым при СКВ, относятся инфликсимаб (ИНФ) – ингибитор фактора некроза опухоли α (ФНО α); тоцилизумаб (ТЦЗ) – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело (мАТ) к человеческому рецептору интерлейкина 6; абатацепт (АБЦ) – ингибитор Т-клеточной костимуляции; ингибитор фактора активации В-клеток (BlyS) белимумаб, занимающий особую позицию как первый и пока единственный ГИБП, специально разработанный для лечения СКВ, разрешенный к применению в США, большинстве европейских стран и России; РТМ – химерное мАТ против CD20-антигена, который экспрессируется на поверхности большинства нормальных и злокачественных В-клеток [22, 23].

Несмотря на эффективность РТМ, наблюдавшуюся в открытых испытаниях, рандомизированные плацебоконтролируемые исследования (РПКИ), посвященные оценке эффективности РТМ в лечении СКВ по сравнению с традиционными иммуносупрессантами, – LUNAR [24] (эффективность РТМ при ВН) и EXPLORER [25] (эффективность РТМ при умеренных и тяжелых внепочечных проявлениях СКВ) – не продемонстрировали преимущества РТМ перед ними. В настоящее время запланировано проведение РПКИ эффективности РТМ в резистентных к традиционной терапии случаях (RING) и без ГК (RITUXILUP). В RING [13] включены пациенты, у которых сохраняется протеинурия >1 г/сут, несмотря на индукционную терапию в течение ≥ 6 мес. Пациенты будут принимать АЗА 2 мг/кг/сут + преднизолон ≤ 10 мг/сут + гидроксихлорохин или ММФ 2 г/сут + преднизолон ≤ 10 мг/сут + гидроксихлорохин. Первой группе будет вводиться РТМ 1000 мг на 0, 2, 24, 26, 48, 50, 72, 74-й неделях, второй – плацебо. В RITUXILUP [26] планируется следующую режим терапии ВН (III, IV и V классы): индукционная фаза – 1-й день в/в 500 мг метилпреднизолона (МП) + в/в 1 г РТМ, 15-й день в/в

500 мг МП + в/в 1 г РТМ, поддерживающая фаза терапии – ММФ 1–3 г/сут без ГК. Группа контроля – пациенты, получающие в/в МП с ММФ в индукционную фазу и ММФ + ГК внутрь 0,5 мг/кг/сут (максимально 60 мг/сут) с последующим снижением до низких доз в поддерживающую фазу.

Белимумаб – полностью человеческие рекомбинантные мАТ, предотвращающие взаимодействие растворимого BlyS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» и наивных В-клеток, что в свою очередь приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител [27, 28]. Официальными показаниями для назначения белимумаба при СКВ являются умеренная/высокая активность заболевания, наличие выраженных серологических нарушений (высокие титры антинуклеарного фактора – АНФ – и/или анти-ДНК) и недостаточная эффективность стандартной терапии. В настоящее время завершены два РПКИ фазы III – BLISS-52 [29] и BLISS-76 [30], результаты которых послужили основанием для регистрации препарата. Критерием включения была стабильная базовая терапия аминохинолиновыми, иммуносупрессивными препаратами (МТ, АЗА, ММФ) и ГК в течение 1 мес. При этом среднее значение индекса активности СКВ SLEDAI у пациентов, включенных в исследование, составило 9,6 (преимущественно за счет мышечно-скелетных и кожно-слизистых проявлений). Критерием исключения было тяжелое поражение почек и ЦНС. В обоих исследованиях на фоне лечения белимумабом наблюдались снижение общей частоты обострений и тяжелых обострений, уменьшение выраженности мышечно-скелетных и кожно-слизистых проявлений, а также иммунологических нарушений, по сравнению с плацебо. Другим показателем эффективности лечения было снижение дозы ГК. Не установлена эффективность белимумаба у пациентов с активным ВН или тяжелым волчаночным поражением ЦНС, не изучена эффективность белимумаба в комбинации с другими биологическими препаратами или с ЦФ.

Ингибиторы ФНО α весьма эффективны в лечении ревматоидного, псориатического артритов, анкилозирующего спондилита. Небольшие открытые исследования по применению ИНФ при СКВ, с одной стороны, продемонстрировали снижение общей активности заболевания, полное купирование артрита, резистентного к ранее проводимой терапии, у всех пациентов, возможность уменьшения дозы ГК, снижение уровня протеинурии $>60\%$ у половины больных, с другой стороны – повышение титра аутоантител (особенно анти-ДНК и антикардиолипидных антител – АКЛ) без клинически значимого увеличения общей активности болезни. Среди неблагоприятных реакций (НР) наиболее часто регистрировались инфекционные осложнения, нетяжелые инфузионные реакции, редко – тромбоз глубоких вен, лимфома ЦНС, рак почки, инфаркты ствола мозга, демиелинизирующие заболевания [23, 31].

Лечение АБЦ пациентов с СКВ привело к большему числу серьезных НР по сравнению с плацебо (19,8 и 6,8% соответственно). При ВН АБЦ менее эффективен, чем ММФ, но позволяет успешно купировать артрит при СКВ [32].

На фоне применения ТЦЗ отмечались умеренное снижение содержания иммунологических маркеров СКВ,

уменьшение общей активности заболевания по шкале SELENA-SLEDAI, купирование артрита, среди наиболее частых НР выявлена нейтропения. В настоящее время препарат проходит II фазу испытаний, окончательные результаты еще не проанализированы [33].

Рекомендации:

- Назначение белимумаба возможно пациентам СКВ с умеренной/высокой активностью заболевания, высокими титрами анти-ДНК и/или АНФ и недостаточным эффектом стандартной терапии.
- Терапия РТМ показана при неэффективности традиционной терапии, режим введения по 1000 мг в/в дважды с интервалом в 2 нед.
- Показания к применению других ГИБП, оценка их эффективности, переносимости, взаимодействия с традиционными препаратами требуют проведения тщательно спланированных РПКИ.

Системная красная волчанка и беременность

(М.А. Khamashta, Великобритания;

М. Ostensen, Норвегия; А. Brusato, Италия)

Большинство женщин с СКВ обладают нормальной фертильностью, длительными периодами ремиссии, а следовательно, возможностью планировать беременность. Для правильного ведения беременности при СКВ необходимо стратифицировать риски вероятного развития осложнений как для матери, так и для плода. «Высокий риск» возможных осложнений (преэклампсия, преждевременные роды и др.) в период беременности имеют пациентки с [34]:

- поражением почек в анамнезе,
- сопутствующим антифосфолипидным синдромом (АФС),
- осложненным акушерским анамнезом,
- поражением сердца и/или легочной гипертензией,
- интерстициальным поражением легких,
- средней и высокой активностью СКВ,
- позитивные по антителам к Ro/La-антигенам.

Обострение СКВ наблюдается у 40–50% пациенток во время беременности или после родов. Как правило, обострения умеренные, хорошо отвечающие на усиление терапии ГК [35]. Лечение *умеренного обострения* СКВ в период беременности (кожные проявления, артрит, умеренная лейкопения, умеренная тромбоцитопения) – локальная терапия ГК, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) до 32-й недели гестации или парацетамол, гидроксихлорохин 200–400 мг/сут, низкие дозы ГК. *Выраженным обострением* СКВ следует считать развитие нефрита, серозитов, выраженной цитопении, тромбоцитопении $20\text{--}49 \cdot 10^9/\text{л}$. Протеинурия во время беременности у женщин с СКВ может быть физиологической, следствием развивающейся преэклампсии или обострения ВН. Последний следует заподозрить при сочетании протеинурии с цилиндрурией и гематурией, присоединении других проявлений СКВ («бабочка», артрит), снижении уровней С3- и С4-компонентов комплемента и повышении титра анти-ДНК. Лечение выраженного обострения СКВ на фоне беременности: индукционная терапия – преднизолон перорально 0,5–0,6 мг/кг/сут, при необходимости проведение пульс-терапии МП (500–750 мг в/в 3 дня подряд), избегать назначения дексаметазона, бетаметазона, присоединить АЗА 2 мг/кг/сут или ЦС, обязательно гидроксихлорохин; поддерживающая терапия –

АЗА 2 мг/кг/сут + низкие дозы ГК + гидроксихлорохин. *Тяжелое обострение* СКВ – ВН III–V классов с почечной недостаточностью, поражение нервной системы, легких, васкулит, тяжелая рефрактерная гемолитическая анемия, тромбоцитопения $<20 \cdot 10^9/\text{л}$. Индукцию ремиссии тяжелого обострения СКВ следует начинать с преднизолона перорально 1 мг/кг/сут, обязательного проведения пульс-терапии МП (500–750 мг в/в 3 дня подряд), возможно в/в введение ЦФ во II и III триместрах беременности, в/в введение иммуноглобулина; в поддерживающую фазу терапии перейти на АЗА 2 мг/кг/сут, или ЦС, или такролимус в сочетании с ГК в средних и низких дозах и гидроксихлорохином [36].

Материнские Ro- и La-антитела способны проникать через плаценту и сохраняться в крови новорожденного до 3 мес после родов. Последний метаанализ показал, что частота развития полной атриовентрикулярной блокады (АВБ) у новорожденных от матерей, позитивных по анти-Ro-антителам, составляет 1–2%. Для ранней диагностики этого серьезного осложнения необходимо измерять частоту сердечных сокращений (ЧСС) плода каждые 2 нед, начиная с 16-й недели гестации; следует учитывать, что блокада может развиться менее чем за 1 нед, поэтому при урежении ЧСС плода целесообразно проводить мониторинг каждую неделю. Четких стандартов ведения пациенток, позитивных по Ro- и La-антителам, нет, раньше всем рекомендовался постоянный прием дексаметазона или бетаметазона, поскольку эти препараты лучше проходят через плаценту, чем преднизолон. Но сейчас, учитывая достаточно редкое развитие этой патологии, рекомендуется назначение бетаметазона 4–8 мг/сут только при выявлении снижения ЧСС плода. Многими специалистами для профилактики АВБ рекомендуется в/в введение человеческого иммуноглобулина по 400 мг/кг массы тела в сутки каждые 3 нед с 12-й по 24-ю неделю гестации [37].

Рекомендации [34, 36, 37]:

- Планирование беременности возможно только через 6 мес после начала стойкой ремиссии заболевания, отмены тератогенных препаратов (ЦФ, ММФ, МТ) и на фоне приема безопасных для плода лекарств, поддерживающих ремиссию.
- В период беременности возможно назначение следующих препаратов: парацетамола, низких доз аспирина, гидроксихлорохина, сульфасалазина, НПВП (до 32-й недели гестации!), преднизолона, АЗА, ЦС, такролимуса, внутривенного иммуноглобулина.
- Низкие дозы аспирина и гидроксихлорохин следует назначать всем пациенткам с СКВ, не имеющим противопоказаний к данным препаратам [34].
- Обязателен прием фолиевой кислоты, витамина D и препаратов кальция.
- Терапия беременных пациенток с СКВ, позитивных по АФЛ: без тромбозов и выкидышей в анамнезе – низкие дозы аспирина; с тромбозами в анамнезе – низкомолекулярный гепарин + низкие дозы аспирина; с повторными выкидышами на ранних сроках – низкие дозы аспирина или низкомолекулярный гепарин + низкие дозы аспирина; потеря плода на поздних сроках или преэклампсия в анамнезе – низкомолекулярный гепарин + низкие дозы аспирина [38].

- Симптоматическая терапия: гипотензивные препараты первого ряда — лабеталол или нифедипин, второго ряда — метил-допа, гидралазин; при отеках — тиазидные диуретики. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) обладают тератогенным эффектом, их необходимо отменить при планировании беременности!
- В период лактации не противопоказаны: НПВП, преднизолон, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ (с осторожностью при кормлении грудью недоношенных новорожденных!); некоторые специалисты разрешают прием такролимуса и ЦС во время лактации.
- Всем беременным пациенткам СКВ, позитивным по Ro-, La-антителам, необходимо контролировать ЧСС плода каждые 2 нед, начиная с 16-й недели гестации.

Возможность назначения комбинированных оральных контрацептивов пациенткам с системной красной волчанкой (лектор А. Tincafi, Италия)

Обычно пациенткам с СКВ рекомендуются барьерные методы контрацепции. С одной стороны, применение половых гормонов может быть наиболее надежным и современным методом контрацепции, но с другой — это сопряжено с риском обострения СКВ. Почему возникает необходимость в назначении половых гормонов пациенткам с СКВ? Потому что в основной своей массе это молодые женщины, планирующие беременность либо, наоборот, откладывающие ее из-за активности СКВ и/или приема тератогенных препаратов, а так-

же нуждающиеся в терапии гинекологических заболеваний (эндометриоз, дисменорея, метроррагия, ранняя менопауза и др.).

Самым эффективным и надежным методом контрацепции являются комбинированные оральные контрацептивы, содержащие эстрогены и гестагены. Их прием у больных СКВ может вызвать два серьезных осложнения — обострение СКВ и сердечно-сосудистые катастрофы (в особенности тромбозы) [39]. Соответственно, во избежание перечисленных рисков, комбинированные оральные контрацептивы можно назначить ограниченному числу пациенток: находящимся в стойкой и длительной ремиссии СКВ, негативным по АФЛ, без поражения почек в анамнезе, не курящим, с нормотензией, без сахарного диабета, ишемической болезни сердца, тромбозов, церебральных заболеваний, генетических тромбофилий и эстроген-зависимых неоплазий [40].

Применение комбинированной гормональной терапии пациенткам с СКВ в период менопаузы не приводит к обострению основного заболевания, но осложняется увеличением числа артериальных и венозных тромбозов [41, 42]. Назначение половых гормонов для первичной профилактики разнообразных сопутствующих заболеваний (переломов, сердечно-сосудистых заболеваний и др.) пациенткам с СКВ не рекомендуется [40, 43].

Остаются нерешенными и открытыми для обсуждения следующие вопросы: возможно ли сочетанное назначение половых гормонов с антикоагулянтами и низкими дозами аспирина пациенткам с СКВ, позитивным по АФЛ или с сопутствующим АФС? Возможны ли терапия бесплодия гонадотропными гормонами и применение экстракорпоральных методов оплодотворения?

ЛИТЕРАТУРА

1. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Dec;69(12):2074–82. DOI: 10.1136/ard.2010.130476.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780251101>
3. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):599–608. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F).
4. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677–86. DOI: 10.1002/art.34473.
5. Popescu A, Kao AH. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Neurol Pharmacol*. 2011 Sep;9(3):449–57. DOI: 10.2174/157015911796557984.
6. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, et al. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Aug;41(1):1–11. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2010.08.001.
7. Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Jun;6(6):358–67. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.62. Epub 2010 May 11.
8. Govoni M. The clinical picture of neuropsychiatric lupus: challenges and critical issues. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
9. Luyendijk J, Steens SC, Ouwendijk WJ, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: lessons learned from magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):722–32. DOI: 10.1002/art.30157.
10. Meroni PL. Pathogenesis of CNS involvement in SLE. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
11. Bertsias G. EULAR recommendations for neuropsychiatric lupus: pitfalls and challenges. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
12. Boumpas DT. EULAR recommendations for lupus nephritis: balancing efficacy vs toxicity, pitfalls, and challenges. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
13. Houssiau FA. Treatment of lupus nephritis: old and new approaches. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
14. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1771–82. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201940. Epub 2012 Jul 31.
15. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jun;64(6):797–808. DOI: 10.1002/acr.21664.
16. Moroni G. Clinical and laboratory features of lupus nephritis and prognostic factors. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
17. Bijlsma JWJ. Glucocorticoids in SLE: principles of therapy and monitoring. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.

18. Costedoat-Chalumeau N. Hydroxychloroquine adherence to treatment and SLE. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE; Pisa, Italy. 2013.
19. Ruiz-Irastorza G. Traditional drugs in SLE focus on immunosuppressive drugs. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy. 2013.
20. Thamer M, Hernan MA, Zhang Y. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3):560–4. DOI: 10.3899/jrheum.080828.
21. Houssiau FA, Isenberg D. Towards treating lupus nephritis without oral steroids: a dream-come-true? *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1271–2. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203205.
22. Ding HJ, Gordon C. New biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Jun;13(3):405–12. DOI: 10.1016/j.coph.2013.04.005.
23. Mosca M. When to use biologic therapies in clinical practice. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
24. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1215–26. DOI: 10.1002/art.34359.
25. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):222–33. DOI: 10.1002/art.27233.
26. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1280–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202844.
27. Halpern WG, Lappin P, Zanardi T, et al. Chronic administration of belimumab, a BlyS antagonist, decreases tissue and peripheral blood B-lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: Pharmacokinetic, pharmacodynamic and toxicologic effects. *Toxicol Sci*. 2006 Jun;91(2):586–99. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfj148>.
28. Baker KP, Edwards BM, Main SH, et al. Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3253–65.
29. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb 26;377(9767):721–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2.
30. Furie R, Petri M, Zamani O, et al.; 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. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3918–30. DOI: 10.1002/art.30613.
31. Aringer M, Houssiau F, Gordon C, et al. Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Nov;48(11):1451–4. DOI: 10.1093/rheumatology/kep270.
32. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Oct;62(10):3077–87. DOI: 10.1002/art.27601.
33. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb;62(2):542–52. DOI: 10.1002/art.27221.
34. Khamashta M. Therapeutic algorithms for active SLE in pregnancy. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy. 2013.
35. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M, Hughes GR. Does SLE flare during pregnancy? *Scand J Rheumatol Suppl*. 1998;107:76–9.
36. Ostensen M. Drug therapy and toxicity in pregnancy and lactation. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
37. Brucato A. Neonatal lupus. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
38. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest*. 2011 Jun;41(6):672–8. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02443.x.
39. Sammaritano LR. Therapy insight: guidelines for selection of contraception in women with rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 May;3(5):273–81; quiz 305–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncprheum0484>.
40. Tincani A. Contraception, prevention of infertility and hormonal therapies in SLE. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
41. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005 Jun 21;142(12 Pt 1):953–62. DOI: http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-142-12_Part_1-200506210-00004.
42. Sanchez-Guerrero J, Gonzalez-Perez M, Durand-Carbajal M, et al. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep;56(9):3070–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22855>.
43. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013 Jan 1;158(1):47–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-1-201301010-00553>.

Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ревматология» №10 от 29 марта 2014 г.

Председатели: академик РАН Е.Л. Насонов, академик РАН В.И. Мазуров
Секретарь – д.м.н. В.Н. Амирджанова

На заседании присутствовало 82 члена Экспертного совета.

Повестка

Вопросы организации специализированной медицинской помощи больным ревматическими заболеваниями

1. Академик РАН Е.Л. Насонов. Открытие Экспертного совета, приветствие участников.
2. Профессор Р.М. Балбанова, к.м.н. Т.М. Новоселова. Перспективы развития ревматологической службы в Российской Федерации в новых условиях финансирования.
3. Д.м.н. Д.Е. Каратеев. Стандарты оказания медицинской помощи больным ревматическими заболеваниями.
4. Д.м.н. Д.Е. Каратеев, профессор Ш.Ф. Эрдеc. Развитие Регистра больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом.
5. Д.м.н. Е.А. Галушко. Внедрение непрерывного медицинского образования в ревматологии в соответствии с решением Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России.

Перспективы изучения аутоиммунных ревматических заболеваний в XXI в.: системная красная волчанка

6. Академик РАН Е.Л. Насонов. Прогресс в лечении системной красной волчанки.
7. Профессор Ли Сантех (Великобритания). Системная красная волчанка в Великобритании.
8. Профессор С.К. Соловьев. Современные рекомендации по фармакотерапии системной красной волчанки.
9. Профессор Н.Г. Клюквина. Индекс тяжести в оценке системной красной волчанки.
10. Д.м.н. Т.В. Попкова. Кардиоваскулярные осложнения системной красной волчанки.
11. Профессор Т.М. Решетняк. Тромбозы при системной красной волчанке. Новые подходы к терапии.
12. К.м.н. Е.А. Асеева. Когорта больных системной красной волчанкой «РЕНЕССАНС».
13. Профессор Г.В. Лукина. Предварительные результаты наблюдательного исследования по применению абатацепта в реальной клинической практике.
14. Дискуссия, принятие постановления Экспертного совета.

Ревматология занимает достойное место в системе здравоохранения и входит в перечень приоритетных направлений его развития. Сложности перехода на новую систему финансирования, которые вызывают озабоченность со стороны специалистов, существуют во всех специальностях: кардиологии, неврологии, педиатрии, онкологии. Ревматологам удалось отстоять свою специальность как одну из основных отраслей медицины.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» имеет более чем полувековую историю, и его сотрудники накопили большой опыт по оказанию специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи тяжелым пациентам нашей страны, что стало возможным благодаря наличию высококвалифицированных кадров и созданию единой ревматологической школы. Несмотря на меняющееся подчинение, Институт ревматологии всегда имел хорошие сложившиеся традиции работы с Министерством здравоохранения Российской Федерации, являясь научным клиническим институтом. Руководство научными исследованиями в настоящее время поручено Российской академии наук (РАН), а хозяйственной деятельностью — Федеральному агентству научных организаций (ФАНО) России. Минздравом России рассматривается вопрос об организации головных фе-

деральных центров на базе ведущих научно-исследовательских институтов, выполняющих руководство специализированными службами в стране.

Институт ревматологии всегда выполнял функции головной научной организации по ревматологии в Российской Федерации и Республиканского ревматологического центра (согласно Постановлению-приказу РАМН и Минздрава России от 30.08.1991 г. №148/127020-1176 и от 30.06.1992 г. №41/190), возглавляя ревматологическую службу страны, тесно взаимодействуя с Минздравом России. По-прежнему остаются фундаментальными взаимодействие с вузовской наукой, подготовка студентов, врачей, преподавателей по специальности «Ревматология». Обучение студентов медицинских высших учебных заведений и дальнейшее непрерывное последипломное образование врачей в настоящее время являются одной из важнейших задач подготовки квалифицированных кадров.

На заседании рассмотрен Приказ №916н от 10.12.2013 г. «О перечне видов высокотехнологичной медицинской помощи» в соответствии с частью 4 статьи 34 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, №48, ст. 6724; 2012, №26, ст. 3442, 3446; 2013, №27, ст. 3459; №30, ст. 4038, №39, ст. 4883, №48, ст. 6165), который вступил в силу 01.01.2014 г.

Для больных ревматическими заболеваниями (РЗ) в Приказ включена поликомпонентная иммуномодулирующая терапия с включением генно-инженерных биологических лекарственных препаратов (ГИБП), гормональных и химиотерапевтических лекарственных препаратов с использованием специальных методов лабораторной и инструментальной диагностики больных (старше 18 лет) системными воспалительными РЗ (M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8, M06.0, M06.1, M06.4, M06.8, M08, M45, M07.2, M32, M34) при впервые выявленном заболевании с высокой степенью активности воспалительного процесса или резистентностью к проводимой лекарственной терапии:

1) поликомпонентная иммуномодулирующая терапия с применением ГИБП, лабораторной диагностики с использованием комплекса иммунологических и молекулярно-биологических методов, инструментальной диагностики с использованием комплекса рентгенологических (включая компьютерную томографию – КТ), ультразвуковых методик и магнитно-резонансной томографии (МРТ);

2) поликомпонентная иммуномодулирующая терапия с применением пульс-терапии глюкокортикоидами и цитотоксическими иммунодепрессантами, лабораторной диагностики с использованием комплекса иммунологических и молекулярно-биологических методов, инструментальной диагностики с использованием комплекса рентгенологических (включая КТ), ультразвуковых методик и МРТ.

31.01.2014 г. на заседании межведомственной рабочей группы по подготовке предложений по внесению изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 18.10.2013 г. №932 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов» в части установления нормативов финансовых затрат на единицу объема предоставления медицинской помощи по перечню видов высокотехнологической медицинской помощи (ВТМП), финансирование которых осуществляется за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС), рассмотрены и утверждены тарифы ОМС на оказание этих видов медицинской помощи.

Проведен анализ оказания ВТМП в РФ в 2013 г. В 32 субъектах Российской Федерации терапию ГИБП получали 4351 пациент с РЗ.

По федеральным округам:

Центральный – 1087
Северо-Западный – 1545
Южный – 83
Северо-Кавказский – 134
Приволжский – 565
Уральский – 394
Сибирский – 498
Дальневосточный – 45

По нозологиям:

Ревматоидный артрит (РА) – 1649
Анкилозирующий спондилит (АС) – 897
Псориатический артрит (ПсА) – 248
Системная красная волчанка (СКВ) – 16
Системная склеродермия (ССД) – 16
Болезнь Шегрена (БШ) – 11
Васкулиты – 56

По препаратам:

Инфликсимаб (ремикеид) – 259 (15%)
Адалимуаб (хумира) – 196 (12%)
Этанерцепт (энбрел) – 107 (6%)

Цертолизумаб (симзия) – 36 (2%)
Голimumаб (симпони) – 7 (0,2%)
Тоцилизумаб (актемра) – 123 (7%)
Абатацепт (оренсия) – 115 (7%)
Ритуксимаб (мабтера) – 806 (49%)

В Федеральных клинических рекомендациях даны указания к назначению базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и ГИБП, отмечена важность ранней диагностики и раннего лечения РЗ при тщательном контроле за активностью заболевания, проведением лечения до достижения цели – ремиссии или, по крайней мере, низкой активности заболевания и сохранения высокого качества жизни пациентов. При этом предусмотрена личная ответственность врача за проведение терапии и отбор пациентов для оказания ВТМП медицинскими комиссиями.

Экспертным советом отмечена важность сохранения коечного фонда и высококвалифицированных кадров ревматологов. В последнее время сокращение коек идет повсеместно не только в федеральных учреждениях здравоохранения, но и на клинических базах вузов, финансирование которых существенно сокращено. Тяжелые пациенты с РЗ в специализированных стационарах требуют дорогостоящего обследования для дифференциальной диагностики перед проведением лечения, мультидисциплинарного подхода с привлечением многих специалистов. Дальнейшее сокращение ревматологических коек приведет к месяцам ожидания больных для госпитализации, а упущенное время – к хронизации процесса, недостаточной эффективности стандартной терапии, быстрой инвалидизации пациентов и применению в дальнейшем дорогостоящих лекарственных препаратов.

Терапия ГИБП в ряде случаев инициируется федеральными медицинскими учреждениями, и в настоящее время назначение того или иного препарата приходилось согласовывать с региональными учреждениями здравоохранения для возможности продолжения терапии на местах. В этом плане создание в стране 89 центров (кабинетов) терапии ГИБП является большим достижением ревматологии. В центрах работают сертифицированные врачи и медицинский персонал, задача главных специалистов в новых условиях финансирования – обеспечить возможность продолжения персонализированной терапии ГИБП и пересмотреть закупки этих препаратов в регионах в зависимости от реальной потребности пациентов, взаимодействуя с руководителями региональных фондов ОМС.

Рассмотрены стандарты оказания медицинской помощи больным РЗ.

Стандарт – это диагностический и лечебный процесс, которому должен следовать врач у определенного пациента, при определенной болезни и в определенной клинической ситуации. С юридической точки зрения – уровень качества помощи, которого квалифицированный профессионал должен придерживаться в данном сообществе. Стандарты ведения больных с РЗ рассматриваются с 2005 г., когда они носили рекомендательный характер, выпускались в «бумажном» варианте, а информация была представлена в форме таблиц; с этого времени они неоднократно пересматривались, и в 2009 г. была создана электронная база данных, а с 2010 г. они стали носить обязательный характер, однако их окончательный вариант до сих пор не принят. Существуют варианты стандартов первичной (амбулаторно-поликлинической, неотложной) помощи, специализированной помощи (стационар, дневной стационар) и санаторно-курортной помощи больным РЗ. Основными проблемами при разработке стандартов являются су-

шественные различия уровней оснащенности и квалификации кадров между лечебными учреждениями; отсутствие доказательной базы для ряда распространенных технологий и препаратов; непонимание и неприятие методологии стандартизации, переоценка своего субъективного опыта, опыта коллег, значения авторитетов; отсутствие или недостаточные знания в области доказательной медицины, необходимые для выбора медицинских технологий; наличие многоканальной системы финансирования (обязательное и добровольное медицинское страхование, платные услуги, средства федерального бюджета на оказание высокотехнологической помощи); отсутствие автоматизированной информационной системы, недостаточные статистические данные. В настоящее время утверждено 26 стандартов, в том числе 26.22.2012 г.

Стандарты первичной медико-санитарной (№839), специализированной (№957) первичной медико-санитарной помощи (№1041) при АС, ПсА, других спондилоартритах не попали в «систему» стандартов специализированной помощи при РЗ: №250 (стационар) и №395 (дневной стационар).

Стандарт №1061 первичной медико-санитарной помощи при первичном коксартрозе, РА, подагре с поражением тазобедренных суставов, остеонекрозе и кистах головок бедренной кости был принят без учета мнения ревматологов, много лет занимающихся этими проблемами, и требует коррекции.

В отсутствие федеральных стандартов оказания медицинской помощи больным РЗ во многих регионах России созданы региональные документы, регламентирующие оказание помощи больным. Ведение пациентов осуществляется по протоколам согласно клиническим рекомендациям, которые издаются и пересматриваются Ассоциацией ревматологов России один раз в два года.

Большое значение в этом плане имеет дальнейшее совершенствование работы Регистра больных ревматическими заболеваниями, данные которого в реальной клинической практике могут быть особенно востребованы в настоящее время в связи с изменениями условий финансирования. Отмечено, что на 25.03.2014 г. получены данные на 4216 пациентов с РА. Однако необходимо дальнейшее повышение качества внесения данных в Регистр путем организации и проведения обучающих семинаров, мониторингов центров Регистра, организации оперативного контакта между Координационным центром и исследователями через сайт, включение новых центров с обязательством внесения данных на 50–100 больных в год в динамике. Необходимо объединить всех пациентов с ранним РА. В 2013 г. проведена доработка структуры Регистра: предложены короткая и развернутая формы регистрации пациентов, конкретизации их терапии, проведена оптимизация обязательных полей для заполнения, разрешены программные проблемы и устранены ошибки, возникавшие при формировании загрузок в Excel, проведена оптимизация встроенных отчетов, сформированы предложения по расширению географии Регистра. Все это позволит к концу 2014 г. получить полноценные данные на 6000 больных, обеспечить функционирование Регистра как электронного листа ожидания, получить анализ данных по ювенильному хроническому артриту у взрослых. Начата работа по созданию регистра больных АС.

В крупных ревматологических центрах страны развернута сеть специальных терминалов для самооценки активности заболевания, функционального состояния и качества жизни пациентов, которые могут стать базой для развития новых регистров. Проект ставит своей целью ускорение внедрения

оценки количественных индексов активности заболеваний (РА, ПсА, АС) в ежедневную клиническую практику и повышение эффективности оценки результатов терапии с одновременным снижением затрат времени врача. Внедрение компьютерных терминалов будет способствовать внедрению принципов Т2Т «Лечение до достижения цели» в ежедневную клиническую практику, расширит участие медицинских сестер в оценке состояния здоровья пациентов, будет способствовать обучению самих пациентов оценке их общего состояния здоровья и выраженности симптомов заболевания.

Большое внимание члены Экспертного совета уделили проекту непрерывного последилового образования врачей по специальности «Ревматология» в соответствии с решением Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России.

Обсужден Приказ Минздрава России РФ №837 от 11 ноября 2013 г. «Об утверждении Положения о модели отработки основных принципов непрерывного медицинского образования для врачей-терапевтов участковых, врачей-педиатров участковых, врачей общей практики (семейных врачей) с участием общественных профессиональных организаций». Отмечено, что при аттестации врачей будут учитываться участие в образовательных мероприятиях, изучение электронных материалов, публикационная активность, научная деятельность. Освоение врачом программы (очные занятия, лекции, симуляционные курсы, дистанционные образовательные мероприятия, конференции, семинары, школы) завершается сертификационным экзаменом. Программа непрерывного медицинского образования для врачей с участием общественных профессиональных организаций по специальности «Ревматология» утверждена на Экспертном совете Минздрава России по ревматологии в апреле 2013 г. и принята VI Съездом ревматологов России в мае 2013 г. На 2014 г. утверждены следующие сертифицированные мероприятия :

1. XI Школа ревматологов имени академика В.А. Насоновой, 26–28 марта.
2. Первый Съезд ревматологов Центрально-Черноземного региона России, Курск, 3–5 апреля.
3. Республиканская научно-практическая конференция – «Салиховские чтения», 18 апреля.
4. II Евразийский Конгресс ревматологов 20–23 мая.
5. Научно-практическая конференция «Ревматология – от простого к сложному», Челябинск, 29–30 мая.
6. Дальневосточный форум, Хабаровск, 23–25 июня.
7. Северо-Западная конференция, Санкт-Петербург, 17–19 сентября.
8. Научно-практическая конференция ревматологов ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, 16–17 октября.

На заседании профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по ревматологии обсуждены вопросы перспектив изучения аутоиммунных РЗ в XXI в. на примере СКВ. Подчеркнуты достижения отечественной ревматологической школы в изучении этого заболевания, особое внимание уделено современным методам диагностики СКВ, новым критериям постановки диагноза и важности оценки иммунологических маркеров. Были представлены перспективы применения ГИБП в лечении СКВ, особенно анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб, белимумаб), использование которых открывает перспективы быстрого достижения ремиссии у тяжелых пациентов с минимальным риском развития нежелательных реакций.

Представлены современные рекомендации Ассоциации ревматологов России по лечению СКВ. Основные принципы

современной терапии СКВ базируются на достижении ремиссии, являющейся основной целью терапевтических программ. Было подчеркнуто, что лечение тяжелых форм СКВ должно проводиться в специализированных центрах (отделениях), располагающих подготовленными специалистами и лабораторной базой для диагностики аутоиммунных заболеваний. Представлены рекомендации по назначению больным СКВ высокодозной терапии глюкокортикоидами и цитостатиками, плазмафереза, ритуксимаба и белимумаба.

Профессор Ли Сантех (Великобритания) представила данные по изучению эффективности анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб) в ревматологических центрах США и Западной Европы. Было подчеркнуто, что анти-В-клеточная терапия оказывается высокоэффективной у больных с критическим течением СКВ, развитием нефрита, поражением центральной нервной системы, гематологическим кризом. Представлен новый международный инструмент оценки состояния здоровья больных СКВ – опросник качества жизни LupusQoL. Представленные данные по валидации опросника и применению его в реальной клинической практике представляют большой интерес, а внедрение этого инструмента в реальную клиническую практику в России должно способствовать более полной оценке больного СКВ и выбору адекватной терапии.

Основное внимание членами Экспертного совета было уделено применению различных индексов, позволяющих оценить активность СКВ. Была убедительно доказана необходимость применения балльных методов оценки активности СКВ, как при проведении научных исследований, так и в реальной клинической практике. Применение индексов позволяет быстро и объективно оценить больного СКВ и выбрать оптимальный терапевтический режим.

Рассмотрены актуальные вопросы коморбидных состояний при СКВ: поражение сердечно-сосудистой системы и развитие венозных и артериальных тромбозов. Отмечено, что своевременное выявление факторов риска развития коморбидных состояний, профилактика и адекватное лечение позволяют в значительной мере снизить инвалидизацию и смертность при СКВ.

Представлены обобщенные данные анализа 300 больных СКВ когорты ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» по диагностике и терапии СКВ в Российской Федерации. Диагноз СКВ в первые 1,5 года от начала заболевания был установлен только у 43% больных, проживающих в регионах России, что свидетельствует о недостаточной диагностике СКВ на ранних стадиях. Из-за поздней диагностики и неадекватной терапии у 60% больных этой когорты были выявлены необратимые органические повреждения. Оценка качества жизни больных СКВ, вошедших в Российский регистр, выявила значительное снижение этого показателя у больных СКВ, длительно получающих глюкокортикоиды, по сравнению с группой больных, получающих анти-В-клеточную терапию.

**Профильная комиссия Экспертного совета
Минздрава России по специальности «Ревматология»
постановляет:**

Министерству здравоохранения Российской Федерации:

1. Рассмотреть вопрос об организации головного Федерального центра ревматологии на базе ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, для осуществления координации и руководства специализированной ревматологической службой в Российской Федерации.

2. Совместно с федеральными и региональными Фондами ОМС обеспечить преемственность лечения больных РЗ поликомпонентной иммуномодулирующей терапией с включением ГИБП, гормональных и химиотерапевтических лекарственных препаратов с использованием специальных методов лабораторной и инструментальной диагностики больных системными воспалительными РЗ при впервые выявленном заболевании с высокой степенью активности воспалительного процесса или резистентностью к проводимой лекарственной терапии.

3. Обеспечить возможность продолжения терапии ГИБП, инициированной Федеральными центрами, в регионах России и пересмотреть закупки этих препаратов в зависимости от реальной потребности пациентов, взаимодействия с руководителями региональных фондов ОМС.

4. Оснастить краевые и областные медицинские центры необходимым лабораторным оборудованием для диагностики аутоиммунных РЗ.

5. Принять Федеральные стандарты оказания помощи больным РЗ по основным нозологическим формам, подготовленные ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН и Ассоциацией ревматологов России.

6. Пересмотреть Стандарт №1061 первичной медико-санитарной помощи при первичном коксартрозе, РА, подагре с поражением тазобедренных суставов, остеоэкрозе и кистах головки бедренной кости с привлечением специалистов ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН.

7. Одобрить Программу непрерывного медицинского образования для врачей с участием общественных профессиональных организаций по специальности «Ревматология» на 2014 г.

Федеральному государственному бюджетному учреждению «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН:

1. Способствовать организации кабинетов терапии ГИБП в России и осуществлять подготовку врачей-ревматологов по оказанию ВТМП тяжелым пациентам с РЗ.

2. Совершенствовать работу Регистра больных ревматическими заболеваниями, подключая к его работе кабинеты терапии ГИБП в регионах, кафедры ревматологии.

3. Улучшить раннюю диагностику СКВ: внедрить современные критерии диагностики, мониторинга (индексы активности, опросники качества жизни) и лечения СКВ, основой которых должны стать Федеральные рекомендации, подготовленные Ассоциацией ревматологов России, путем их публикаций и проведения специализированных школ.

4. Организовать Национальный регистр больных СКВ для более полного представления о современном течении заболевания, методах диагностики и лечения, расчета и подготовки предложений по лекарственному обеспечению больных СКВ.

5. Рекомендовать назначение анти-В-клеточной терапии больных СКВ с высокой активностью заболевания, неэффективностью высоких доз глюкокортикоидов и цитостатиков для достижения ремиссии, снижения летальности и инвалидности, уменьшения частоты развития необратимых органических повреждений.

Председатель Экспертного совета
Минздрава России по специальности
«Ревматология»

академик РАН
Е.Л. Насонов
д.м.н.

Секретарь

В.Н. Амирджанова

Зара Владимировна Хетагурова

6 марта 2014 г. ушла из жизни Зара Владимировна Хетагурова, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМТН, заслуженный врач Республики Северная Осетия-Алания, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №1 Северо-Осетинской государственной медицинской академии (СОГМА). Не стало большого ученого, исследователя, талантливого организатора и руководителя, прекрасного педагога и наставника, специалиста с большой буквы. Врача, безраздельно преданного своей профессии. Не стало замечательной женщины...

Трудно представить, что о Заре Владимировне теперь придется говорить и писать только в прошедшем времени.

Она родилась во Владикавказе 7 января 1933 г. в семье служащего. В 1950 г., окончив с серебряной медалью среднюю школу №26, поступила в Северо-Осетинский государственный медицинский институт (ныне СОГМА), который окончила в 1956 г. В течение 6 лет работала в системе министерства здравоохранения Северной Осетии врачом-терапевтом. По окончании аспирантуры в 1965 г. и по 1972 г. была ассистентом, затем доцентом кафедры пропедевтики внутренних болезней, с 1972 по 1983 г. заведовала кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета СОГМА. С 1983 по 2008 г. была заведующей кафедрой пропедевтики внутренних болезней. Профессором этой кафедры (сейчас — кафедра внутренних болезней №1) Зара Владимировна была до момента своей кончины.

В 1967 г. в Ленинграде в Военно-медицинской академии Зара Владимировна защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а в 1983 г. в Москве в Институте ревматологии АМН — докторскую диссертацию.

В своей родной республике З.В. Хетагурова основала лабораторию радиоиммунных методов исследования гормонов в биологических средах, совместно с министерством здравоохранения организовала ревматологическую службу. Основными областями ее научных интересов были ревматология и эндокринология, она впервые показала роль эндокринной системы в развитии и течении ревматоидного артрита.



Очень плодотворной была научная деятельность Зары Владимировны, опубликовавшей как автор и соавтор свыше 200 работ, почти столько же научных разработок было внедрено в практическое здравоохранение РСО-Алания. Под руководством Зары Владимировны подготовлены 20 кандидатов и докторов наук. Многие ее ученики заведуют кафедрами, являются доцентами, ассистентами кафедр СОГМА.

Она много раз выступала с научными докладами на конференциях, симпозиумах, съездах и конгрессах регионального, российского и международного уровней.

З.В. Хетагурова вела большую общественную работу, особо уделяя внимание роли женщины в современном мире. В течение долгих лет она являлась председателем Совета женщин РСО-Алания.

Принимала участие в работе Всемирного конгресса женщин в Пекине в 1995 г., выступала с докладом по проблемам беженцев в Женеве в 1998 г. В этом же году участвовала в организации и проведении III съезда женщин РСО-Алания.

С 1990 по 1995 г. избиралась депутатом Верховного Совета РСО-Алания, руководила Комитетом по науке, образованию, здравоохранению, культуре.

Являлась главным ревматологом Минздрава РСО-Алания, председателем Северо-Осетинского отделения Ассоциации ревматологов России. За выдающийся вклад в развитие отечественной ревматологии З.В. Хетагурова награждена грамотой президиума Ассоциации ревматологов России.

Заслуги в области медицины и здравоохранения, активная общественная работа Зары Владимировны были неоднократно отмечены. Она награждена орденом Дружбы, медалью «Во славу Осетии», Почетной грамотой правительства Республики Южная Осетия, Почетной грамотой Союза женщин России и др. Ее имя внесено в энциклопедию «Лучшие люди России» (М.: Спец-Адрес, 2003).

В нашей памяти Зара Владимировна Хетагурова навсегда останется такой, какой мы ее знали и привыкли видеть, — неизменно доброжелательной, исключительно компетентной, деятельной и энергичной. Стройной, красивой, всегда элегантной — женщиной, достойной самых высоких слов.