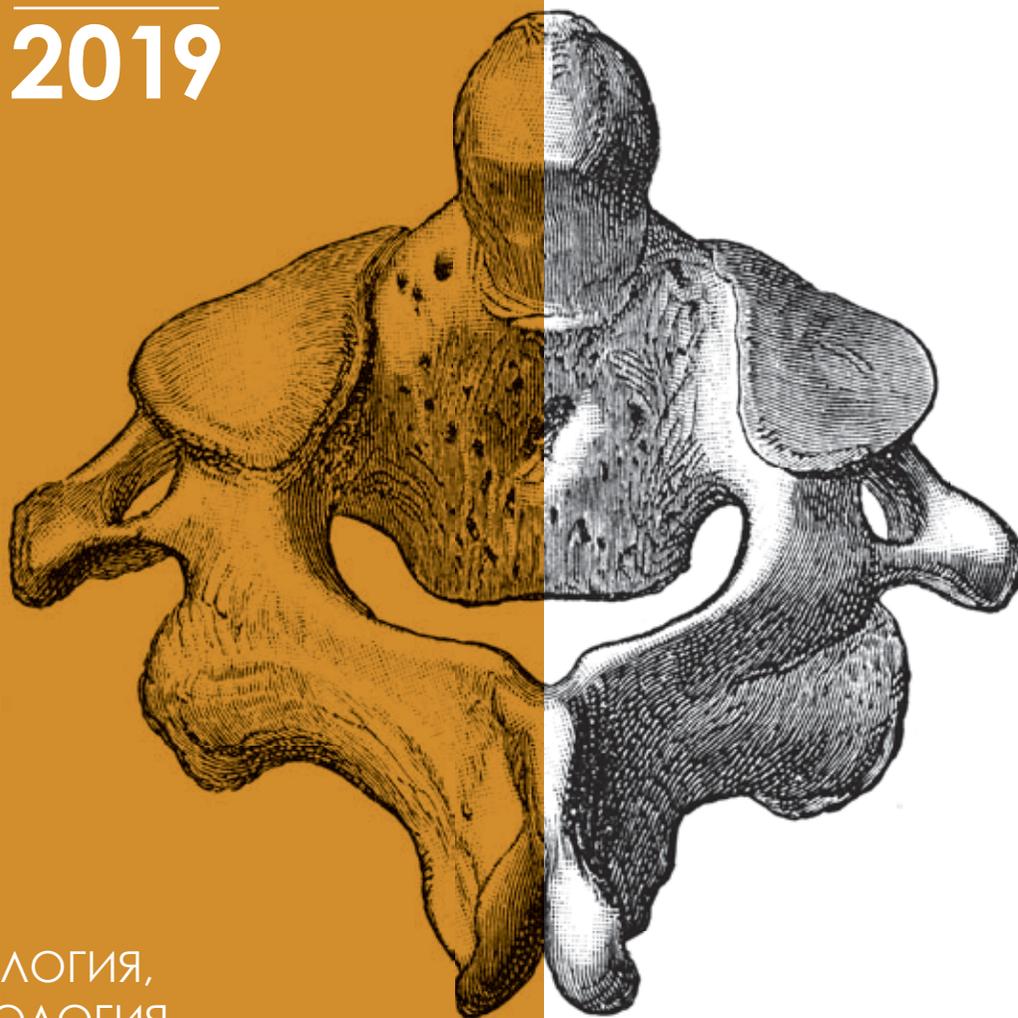


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **40** **ТОМ 15**
2019



РЕВМАТОЛОГИЯ,
 ТРАВМАТОЛОГИЯ
 И ОРТОПЕДИЯ №4

Опыт применения
 устекинумаба
 при псориатическом
 артрите

8

Возможности контроля
 прогрессирования
 структурных изменений
 при анкилозирующем
 спондилите

26

Выбор терапии
 остеоартрита
 у коморбидных
 пациентов

54



umedp.ru

Свежие выпуски
 и архив журнала

Х ЮБИЛЕЙНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

14-16 АПРЕЛЯ
РОССИЯ, МОСКВА
ГК «КОСМОС»

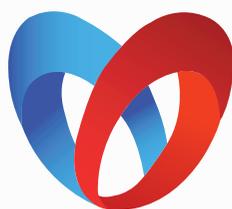


2020

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА

НА КОНФЕРЕНЦИИ БУДУТ ШИРОКО ОСВЕЩЕНЫ

- Онкологические заболевания
- Наследственные заболевания
- Вирусные гепатиты
- Инфекции репродуктивных органов
- ВИЧ-инфекция
- Туберкулез
- Инфекционные и наследственные болезни животных
- Заболевания респираторного тракта
- Инфекции желудочно-кишечного тракта
- Персонализированная медицина
- Эпидемиология природно-очаговых и особо опасных инфекций
- Паразитарные и протозойные инфекции
- Антибиотикорезистентность
- Молекулярные методы в трансфузиологии и трансплантологии
- Новейшие разработки в области массового параллельного секвенирования (NGS)
- Механизмы старения и долголетия
- Молекулярные методы в эпидемиологическом надзоре
- Контроль качества и безопасность пищевых продуктов
- Исследования древней ДНК
- Воспроизводство и защита растений в сельском и лесном хозяйстве



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2020

WWW.SCARDIO.RU



29 СЕНТЯБРЯ—1 ОКТЯБРЯ 2020 ГОДА | КАЗАНЬ

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе XIV Международного конгресса по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим 2020», который пройдет с 27 по 29 февраля 2020 г.

Место проведения конгресса

г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 14,
гостиница Park Inn by Radisson «Прибалтийская»

Получить информацию о конгрессе, зарегистрироваться для участия и подать научные тезисы вы можете на сайте www.cardiostim.ru. Прием тезисов осуществляется только в электронном виде через сайт конгресса

В рамках конгресса состоятся сателлитные симпозиумы компаний-производителей и мастер-классы, будет работать выставка производителей медицинской техники, оборудования и лекарственных препаратов

Если ваша компания заинтересована в представлении своей продукции на выставке, просим связаться с официальным организатором конгресса и выставки

ООО «МедЭкспо» | +7 495 114-54-25 | office@medexpo.pro

Научно-организационный комитет

197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, ГKB № 31, отделение сложных нарушений ритма сердца и ЭКС. Телефон +7 812 235-24-16 | cardiostim@cardiostim.ru

Координатор научно-организационного комитета

Егорова Александра Дмитриевна | +7 921 911-00-19 | a.egorova@cardiostim.ru

27 – 29.02.2020

**«Кардиостим» XIV Международный конгресс
по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца**

Всероссийское научное сообщество специалистов
по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции

Северо-Западное отделение РАМН / Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга

Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 40.
Ревматология,
травматология и ортопедия

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления
«Ревматология, травматология и ортопедия»
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта
«Ревматология, травматология и ортопедия»
А. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 40.
Rheumatology,
Traumatology & Orthopaedics

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor
for 'Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics'
D.Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD

Advertising Manager
'Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics'
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ,
Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,
С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ,
И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV,
L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA,
S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV,
I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН, А. РОМАНОВ

Фото съемка Е. ДЕЙКУН, И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN, A. ROMANOV

Photography Ye. DEYKUN, I. LUKYANENKO

Тираж 8000 экз. Выходит 4 раза в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 8000 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клиническая практика

Ю.Л. КОРСАКОВА, Е.Ю. ЛОГИНОВА, Т.В. КОРОТАЕВА
Применение устекинумаба у больных
псориазическим артритом: клинические примеры 8

Т.Б. КАСОХОВ, З.А. ЦОРАЕВА, А.И. МАЗУР, С.В. ТУРИЕВА,
А.А. ЦАРЕВА, А.В. АЛБОРОВА, А.З. РАМОНОВА
Первичный иммунодефицит гуморального звена иммунитета –
болезнь Брутона у шестилетнего ребенка
(клинический случай) 16

Обзор

П.О. КОЖЕВНИКОВА, И.С. ДЫДЫКИНА
Позднее начало ревматоидного артрита у лиц
пожилого возраста: особенности течения заболевания 20

Лекции для врачей

Д.Е. КАРАТЕЕВ
Как остановить прогрессирование структурных изменений
при анкилозирующем спондилите 26

В.И. МАЗУРОВ, И.Б. БЕЛЯЕВА, Е.А. ТРОФИМОВ,
Р.Р. САМИГУЛЛИНА, Е.С. МЕЛЬНИКОВ
Место генно-инженерных биологических и таргетных
препаратов в терапии ревматоидного артрита 36

Б.С. БЕЛОВ
Бактериальный (септический) артрит 46

Медицинский форум

Остеоартрит и коморбидность: на чем сделать акцент? 54

Место Алфлутопа в лечении периартритов 64

Contents

Clinical Practice

Yu.L. KORSAKOVA, Ye.Yu. LOGINOVA, T.V. KOROTAYEVA
The Use of Ustekinumab in Patients with Psoriatic Arthritis:
Clinical Examples

T.B. KASOKHOV, Z.A. TSORAYEVA, A.I. MAZUR, S.V. TURIYEVA,
A.A. TSAREVA, A.V. ALBOROVA, A.Z. RAMONOVA
Primary Immunodeficiency of Humoral Immunity –
Bruton's Disease in a Six-Year-Old Child
(Clinical Case)

Review

P.O. KOZHEVNIKOVA, I.S. DYDYKINA
Late Onset of Rheumatoid Arthritis in the Elderly:
Features of the Disease Course

Clinical Lectures

D.E. KARATEEV
How to Stop the Structural Progression
in Ankylosing Spondylitis

V.I. MAZUROV, I.B. BELYAYEVA, Ye.A. TROFIMOV,
R.R. SAMIGULLINA, Ye.S. MELNIKOV
Place of Genetically Engineered Biological and Targeted Drugs
in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

B.S. BELOV
Bacterial (Septic) Arthritis

Medical Forum

Osteoarthritis and Comorbidity: What to Focus on?

The Place of Alflutop in the Treatment of Periarthritis

Она одна такая*

Новая бесцитратная
форма выпуска препарата
ХУМИРА® 100 мг/мл

Теперь меньше боли**
при введении!

Реклама

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ по применению лекарственного препарата Хумира®

Регистрационный номер: ЛП-004593. **МНН:** Адалимумаб. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакологические свойства:** Адалимумаб селективно связывается с фактором некроза опухоли альфа (ФНО- α) и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными р55 и р75 рецепторами к ФНО- α . **Показания к применению:** **Взрослые** • Среднетяжелый и тяжелый активный ревматоидный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами). В комбинации с метотрексатом препарат Хумира® снижает скорость прогрессирования повреждения суставов (по данным рентгенографического исследования) и улучшает функциональную активность. • Активный анкилозирующий спондилит. • Тяжелый аксиальный спондилоартрит без рентгенологически подтвержденного анкилозирующего спондилита, но при наличии объективных признаков воспаления по повышенному уровню СРБ и/или данным МРТ, при отсутствии адекватного ответа на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами или их непереносимости. • Активный псориатический артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами). • Хронический бляшечный псориаз (среднетяжелой и тяжелой степени), псориаз ногтей, когда показана системная терапия. • Активный гнойный гидраденит (acne inversa) средней или тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию. • Болезнь Крона (среднетяжелой или тяжелой степени): – при неадекватном ответе на традиционную терапию, а также непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии; – при неэффективности (или снижении эффективности) или непереносимости инфликсимаба. • Язвенный колит среднетяжелой и тяжелой степени при неадекватном ответе на традиционную терапию, включая кортикостероиды и/или 5-меркаптопурин или азатиоприн, а также при непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии. • Неинфекционный увеит (промежуточный, задний и пануеит) у взрослых при неадекватном ответе на терапию глюкокортикостероидами, в ситуациях, когда необходимо ограничение дозы или отмена глюкокортикостероидов, а также когда терапия глюкокортикостероидами противопоказана. • Болезнь Бехчета (интестинальная форма) у пациентов при отсутствии адекватного ответа на стандартную терапию. **Дети** • Ювенильный идиопатический артрит у пациентов от 2 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом. • Активный энтезит-ассоциированный артрит у пациентов в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа на терапию стандартными препаратами или их непереносимости. • Хронический бляшечный псориаз (тяжелой степени) у детей с 4 лет при неадекватном ответе на местную терапию или фототерапию, а также у пациентов, которым местная терапия и фототерапия противопоказаны. • Болезнь Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) у пациентов от 6 лет и старше при неадекватном ответе на традиционную терапию (включая полное энтеральное питание и глюкокортикостероиды и/или иммуносупрессоры), а также непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии. • Неинфекционный передний увеит у детей от 2 лет при неадекватном ответе на стандартную терапию или когда стандартная терапия не подходит таким пациентам. • Активный гнойный гидраденит (acne inversa) средней или тяжелой степени тяжести у детей от 12 лет при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию. **Противопоказания:** • Гиперчувствительность к адалимумабу или любому его вспомогательным компонентам. • Детский возраст до 18 лет (кроме пациентов от 2 лет с ювенильным идиопатическим артритом, пациентов от 6 лет с болезнью Крона (среднетяжелой или тяжелой степени), пациентов от 6 лет с активным энтезит-ассоциированным артритом, пациентов от 4 лет с хроническим бляшечным псориазом, пациентов от 12 лет с активным гнойным гидраденитом, пациентов от 2 лет с неинфекционным передним увеитом). • Инфекционные заболевания, в том числе туберкулез. • Совместный

прием с антагонистами ФНО или другими генно-инженерными биологическими противоревматическими препаратами (например, анакинра и абатацепт). • Сердечная недостаточность средней тяжести или тяжелой степени (III/IV функциональный класс по классификации NYHA). **Способ применения** Подкожно. Лечение препаратом Хумира® проводится под контролем врача. Если врач считает это возможным, то после соответствующего обучения технике подкожных инъекций больные могут самостоятельно вводить себе препарат. Препарат Хумира® вводят подкожно в область бедра или живота. Рекомендуемый режим дозирования для взрослых и детей по каждому показанию приведен в полной инструкции по медицинскому применению. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Были проведены исследования препарата Хумира® у пациентов с ревматоидным артритом, полиартрикулярным ювенильным идиопатическим артритом и псориатическим артритом, принимавших препарат как в качестве монотерапии, так и в сочетании с метотрексатом. Образование антител было ниже при одновременном назначении препарата Хумира® с метотрексатом в сравнении с монотерапией. Введение препарата Хумира® без метотрексата приводило к повышению образования антител, ускорению клиренса и снижению эффективности адалимумаба. Противопоказано применять препарат Хумира® в комбинации с анакинрой, абатацептом. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** В случае развития любых инфекций, туберкулеза, реактивации гепатита В, неврологических осложнений, аллергических реакций, подавления иммунитета, появления злокачественных новообразований и лимфолифопролиферативных нарушений, отклонения гематологических показателей от нормы, развития хронической сердечной недостаточности, развития аутоиммунных процессов на фоне применения препарата Хумира® см. особые указания в полной инструкции по применению, в том числе и рекомендации по применению у особых групп пациентов. **Побочное действие** Побочные реакции, возможно причинно-связанные с применением препарата, как клинические, так и лабораторные, приведены с указанием частоты (очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$, но $< 1/100$). Очень часто: инфекции дыхательных путей; лейкопения, анемия; повышение концентрации липидов; головная боль; тошнота, рвота, боль в животе, повышенный уровень печеночных ферментов; сыпь; костно-мышечные боли; реакции в месте инъекции. Часто: системные инфекции, кишечные инфекции, инфекции кожи и мягких тканей, ушные инфекции, инфекции полости рта, инфекции половых, инфекции мочевыводящих путей, грибковые инфекции, инфекции суставов; рак кожи, за исключением меланомы, доброкачественные новообразования; лейкоцитоз, тромбоцитопения; гиперчувствительность, аллергия; гипонатриемия, повышенный уровень мочевой кислоты, отклонение уровня натрия в крови от нормы, гипокальциемия, гипергликемия, гипофосфатемия, обезвоживание; изменения настроения, бессонница, парестезия, мигрень, компрессия корешка нерва; нарушение зрения, конъюнктивит, блефарит, отек глаз; вертиго; тахикардия; гипертония, покраснение кожи, гематомы; астма, одышка, кашель; кровотечение; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром Шегрена, ухудшение или впервые выявленный псориаз, крапивница, кровоподтеки, дерматит, ломкость ногтей, гипергидроз, алопеция, зуд; мышечные спазмы; почечная недостаточность, гематурия; боль в груди, отек, пирексия; нарушения коагуляции и геморрагические нарушения, положительный результат теста на аутоантитела, повышенный уровень лактатдегидрогеназы в крови; ухудшение заживления. **Форма выпуска:** раствор для подкожного введения 100 мг/мл. Однодозовые шприцы 0,2 мл и 0,4 мл в комплекте с салфеткой, пропитанной 70 % изопропиловым спиртом. **Информация только для медицинских и фармацевтических работников.** Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «Белвиз», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.

* ХУМИРА® 100 мг/мл, бесцитратная форма выпуска препарата адалимумаб. <<http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>>. Доступн от 02.10.2019

**Меньше боли по сравнению с препаратом Хумира® 50 мг/мл (40 мг/0,8 мл). Инструкция по медицинскому применению препарата Хумира® 100 мг/мл (40 мг/0,4 мл). <<http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>>. Доступн от 02.10.2019; Nash P. et al. Rheumatol Ther (2016) 3:257-270



Применение устекинумаба у больных псориатическим артритом: клинические примеры

Ю.Л. Корсакова, к.м.н., Е.Ю. Логинова, к.м.н., Т.В. Коротаева, д.м.н.

Адрес для переписки: Татьяна Викторовна Коротаева, tatianakorotaeva@gmail.ru

Для цитирования: Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В. Применение устекинумаба у больных псориатическим артритом: клинические примеры // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 40. С. 8–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-40-8-14

Псориатический артрит – гетерогенное хроническое воспалительное заболевание с широким спектром клинических проявлений и вариантов течения. Для его лечения применяются нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, базисные противовоспалительные препараты, таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты. Одним из представителей последних является устекинумаб. Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела к интерлейкинам 12/23p40. Препарат относится к иммуноглобулинам класса G1.

В статье рассмотрены примеры применения устекинумаба у пациентов с псориатическим артритом. На фоне такого лечения отмечалась положительная динамика симптомов заболевания.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, устекинумаб

Введение

Псориатический артрит (ПсА) – гетерогенное хроническое воспалительное заболевание с широким спектром клинических проявлений и различными особенностями течения [1]. Известно, что при ПсА в воспалительный процесс вовлекается не только опорно-двигательный аппарат (суставы, энтезисы, синовиальные оболочки сухожилий, позвоночник), но и кожа, ногтевые пластины, кишечник, органы зрения [2–4]. Кроме того, у больных ПсА или псориазом (Пс) повышен риск

развития ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома, артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний [5].

За последние три десятилетия терапия ПсА стала значительно эффективнее благодаря изучению патогенеза заболевания и использованию биотехнологий для создания новых лекарственных средств. В настоящее время для лечения ПсА применяются:

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);

- глюкокортикостероиды (ГКС);
- базисные противовоспалительные препараты (БПВП);
- таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты;
- генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Целью терапии является подавление прогрессирования деструктивных повреждений и улучшение качества жизни больных [1, 6, 7]. В связи с тем что у части больных ПсА наблюдается непереносимость или неэффективность терапии БПВП и ГИБП, например ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, возникает потребность в препаратах с другим механизмом действия. К таким препаратам относится устекинумаб.

Устекинумаб представляет собой человеческие моноклональные антитела к интерлейкинам (ИЛ) 12 и 23 (ИЛ-12/23p40). По своей структуре он относится к иммуноглобулинам класса G1 (IgG1). За счет связывания субъединицы p40 ИЛ-12 и ИЛ-23 устекинумаб препятствует их взаимодействию с рецепторами ИЛ-12Rβ1, расположенными на естественных клетках-киллерах и Т-лимфоцитах. За счет этого не формируются опосредованные ИЛ-12 и ИЛ-23 сигналы и ассоциированные с этим



Рис. 1. Пациент Ж. до лечения. Псориаз волосистой части головы



Рис. 2. Пациент Ж. до лечения. Псориатическое поражение кожи в области пупка



Рис. 3. Пациент Ж. до лечения. Артрит суставов пятого пальца левой кисти, сгибательная контрактура



Рис. 4. Пациент Ж. до лечения. Артриты плюснефаланговых и проксимальных межфаланговых суставов правой стопы, правого голеностопного сустава, дактилит первого – четвертого пальцев правой стопы



Рис. 5. Пациент Ж. до лечения. Псориатическое поражение ногтевых пластин по типу краевого онихолизиса



Рис. 6. Пациент Ж. через три месяца лечения. Дактилиты второго – пятого пальцев правой стопы, дактилит третьего пальца левой стопы

созревание, а также экспансия клеток Th1 и Th17. Устекинумаб снижает индуцированную ИЛ-12 и ИЛ-23 экспрессию клеточных поверхностных маркеров, которые отвечают за миграцию, активацию, выброс цитокинов. Кроме того, препарат модулирует вызываемую указанными ИЛ секрецию про- и противовоспалительных цитокинов. В результате прерывается аномальный цитокиновый каскад, лежащий в основе патогенеза Пс и ПсА [8].

Эффективность и безопасность устекинумаба при Пс и ПсА хорошо изучены в международных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях [9–18].

Необходимо отметить, что устекинумаб находит все более широкое применение в терапии Пс и ПсА в мире в целом и в Российской Федерации в частности.

Ниже представлены примеры применения устекинумаба в реальной клинической практике.

Клинический случай 1

Пациент Ж., 23 года. Наблюдается по поводу ПсА. Проявления заболевания классические: артрит, дактилит, боль в нижней части спины воспалительного ритма, плантарный фасциит слева (рис. 1–5). Псориаз впервые выявлен три месяца назад. Площадь поражения кожи (Body Surface Area – BSA) – 3%. Симптомы ПсА появились два месяца назад. Помимо Пс наблюдалась псориазическая ониходистрофия (рис. 5). Число болезненных суставов (ЧБС) – 13, число припухших суставов (ЧПС) – 13, индекс активности заболевания (Disease Activity Score – DAS/DAS 28) – 5,47/4,85 балла.

Начато лечение метотрексатом. Препарат вводился подкожно

в дозе 10 мг в неделю с последующим повышением дозы до 25 мг в неделю. Кроме того, больной получал НПВП и ГКС. Последний препарат вводился однократно внутрь сустава.

Через три месяца терапии метотрексатом в дозе 25 мг у больного сохранялись дактилиты правой стопы, артрит плюснефаланговых суставов правой стопы, развился дактилит третьего пальца левой стопы (рис. 6), правого лучезапястного сустава, проксимального межфалангового сустава второго пальца правой кисти. ЧПС – 10, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 54 мм/ч (по Вестергрену), уровень С-реактивного белка (СРБ) – 26,8 мг/л, активность ПсА умеренная – 4,68 балла по DAS 28 и 5,1 балла по DAS.

Из-за недостаточного эффекта метотрексата в схему лечения был добавлен устекинумаб.



Рис. 7. Пациент Ж. через четыре недели после второй инъекции устекинумаба. Отсутствие псориатических высыпаний на волосистой части головы



Рис. 8. Пациент Ж. через четыре недели после второй инъекции устекинумаба. Отсутствие псориатических высыпаний в области пупка



Рис. 9. Пациент Ж. через четыре недели после второй инъекции устекинумаба. Купирование артрита пятого пальца левой кисти



Рис. 10. Пациент Ж. через четыре недели после второй инъекции устекинумаба. Купирование дактилитов обеих стоп



Рис. 11. Пациент Ж. до лечения (А) и через 12 месяцев лечения (Б)



Рис. 12. Пациент Ж. до лечения (А) и через 12 месяцев лечения (Б)

Препарат вводили подкожно в дозе 45 мг. На фоне такой терапии состояние больного улучшилось. Через четыре недели после второй инъекции устекинумаба клинико-лабораторная активность заболевания снизилась до состояния ремиссии: BSA – 0%, ЧПС – 0, СОЭ – 3 мм/ч (по Вестергрену), уровень СРБ – 1,3 мг/л, DAS 28 – 0,77 балла, DAS – 0,36 балла (рис. 7–10).

Через четыре недели после третьей инъекции устекинумаба в дозе 45 мг пациент был переведен на монотерапию. Метотрексат был отменен из-за развития острой фолликулярной ангины с лимфаденитом. Несмотря на отмену метотрексата, ремиссия сохранялась: ЧВС – 0, DAS – 0,32 балла, DAS 28 – 0,53 балла, СОЭ – 2 мм/ч, уровень СРБ – 0,8 мг/л, BSA – 0%. Кроме того, исчезла болезненность в области прикрепления плантарной фасции к левой пяточной кости.

Через 12 месяцев комбинированной и монотерапии рентгенологического прогрессирования ПсА не наблюдалось (рис. 11 и 12). До лечения, согласно результатам рентгенографии стоп, асимметричные изменения: выраженный околосуставной остеопороз справа, сужение щелей. Множественные кистовидные просветления костной ткани в головках плюсневых костей справа. Нечеткость контура первой плюсневой головки правой стопы – эрозия (рис. 11А). Через 12 месяцев лечения уху-

шения состояния не наблюдалось (рис. 11Б). Согласно рентгенограмме левой кисти, до начала лечения – сужение щелей многих суставов, эрозии проксимального межфалангового и пястно-фалангового суставов пятого пальца (рис. 12А), через 12 месяцев лечения новых эрозий не обнаружено (рис. 12Б).

Таким образом, у больного Ж. устекинумаб в сочетании с метотрексатом и в виде монотерапии оказался высокоэффективным. Достигнута ремиссия ПсА, регресс Пс до полного исчезновения, купированы дактилиты и энтезит.

Клинический случай 2

Пациентка М., 52 года. Наблюдается по поводу ПсА и Пс. Длительность заболевания – шесть и девять месяцев соответственно. Помимо ПсА выявлены признаки метаболического синдрома, такие как резистентность к инсулину, абдоминальное ожирение (индекс массы тела (ИМТ) – 31,5 кг/м²), артериальная гипертензия, дислипидемия.

ревматология



Рис. 13. Пациентка М. до лечения.
Псориазические бляшки на коже туловища и верхних конечностей



Рис. 14. Пациентка М. до лечения.
Арритрит проксимального межфалангового сустава четвертого пальца левой кисти



Рис. 15. Пациентка М. до лечения.
Псориаз волосистой части головы



Рис. 16. Пациентка М. до лечения.
Псориазические бляшки на разгибательной поверхности локтевых суставов



Рис. 17. Пациентка М. после двух инъекций устекинумаба.
Регресс псориазических бляшек на коже туловища, легкая гиперпигментация на месте бляшек



Рис. 18. Пациентка М. после двух инъекций устекинумаба.
Мелкие псориазические бляшки на волосистой части головы

Активность ПсА умеренная: ЧБС – 8, ЧПС – 6, СОЭ – 18 мм/ч (по Вестергрену), уровень СРБ – 16 мг/л, DAS 28 – 4,7 балла, DAS – 3,77 балла. Тяжесть Пс оценивалась как среднетяжелая: BSA – 10%, индекс тяжести псориаза и его распространенности (Psoriasis Area and Severity Index – PASI) – 8,7 балла (рис. 13–16).

Назначен метотрексат в виде подкожных инъекций в дозе 15 мг один раз в неделю и НПВП. Через три месяца лечения доза метотрексата была снижена из-за повышения уровня печеночных трансаминаз в два раза относительно верхней границы нормы. Кроме того, сохранялась клиничко-лабораторная активность ПсА: ЧБС – 6, ЧПС – 4, СОЭ – 22 мм/ч (по Вестергрену), уровень СРБ – 11,3 мг/л, DAS 28 – 4,35 балла, DAS – 2,83 балла, BSA – 7,5%, PASI – 4 балла.

Из-за наличия неблагоприятных факторов прогноза (полиартрит,

эрозии суставов, повышение СОЭ/СРБ), недостаточной эффективности/плохой переносимости терапии пациентке М. был назначен устекинумаб подкожно в дозе 45 мг. Доза метотрексата составляла 10 мг в неделю.

После двух инъекций устекинумаба (на нулевой и четвертой неделях) и перед третьей инъекцией (16-я неделя) отмечено значительное улучшение состояния, снижение активности ПсА и Пс: ЧБС – 0, ЧПС – 0, СОЭ – 20 мм/ч (по Вестергрену), DAS 28 – 2,32 балла, DAS – 1,1 балла, BSA – 0,1% (рис. 17–20). Через 12 месяцев комбинированной терапии ИМТ не увеличился – 30,5 кг/м². Кроме того, не отмечалось отрицательной динамики рентгенологических изменений в кистях (рис. 21). До лечения на рентгенограмме пятнистый остеопороз пальцев левой кисти, костные пролиферации на краях суставов, пери-

оститы основной фаланги пятого пальца левой кисти, эрозии проксимального межфалангового сустава четвертого пальца левой кисти, сужение щелей отдельных суставов, через 12 месяцев – состояние не ухудшилось. Таким образом, у пациентки с ранним ПсА и метаболическим синдромом удалось добиться ремиссии ПсА и значительного регресса Пс после назначения устекинумаба в дозе 45 мг в комбинации с метотрексатом в дозе 10 мг в неделю (подкожное введение). На фоне такого лечения ремиссия сохранялась более года.

Обсуждение результатов лечения

Результаты клинической практики свидетельствуют о положительном влиянии устекинумаба на Пс и основные проявления ПсА: артрит, дактилит, энтезит. Согласно результатам рандомизированных клинических исследований PSUMMIT-1 и -2,

ревматология



Рис. 19. Пациентка М. после двух инъекций устекинумаба. Отсутствие признаков артрита проксимального межфалангового сустава четвертого пальца левой кисти



Рис. 20. Пациентка М. после двух инъекций устекинумаба. Регресс псориатических бляшек на коже верхних конечностей



Рис. 21. Пациентка М. до лечения (А) и через 12 месяцев лечения (Б)

на 24-й неделе улучшение симптомов артрита, кожных проявлений Пс, дактилита, энтезита, функциональных способностей у получавших устекинумаб было более выраженным, чем у принимавших плацебо [16, 17]. Эффект лечения сохранялся в течение длительного времени (до 100 недель). При этом эффективность достигалась независимо от сопутствующего приема метотрексата.

У наших пациентов в течение 12 месяцев не наблюдалось рентгенологического прогрессирования деструктивных процессов в суставах. Это согласуется

с данными крупных рандомизированных клинических исследований. Комплексный анализ рентгенологических данных исследований PSUMMIT-1 и -2 продемонстрировал значительно меньшее прогрессирование деструктивных процессов в суставах на 24-й неделе у больных ПсА в группе устекинумаба по сравнению с группой плацебо [19]. Клиническая эффективность и сдерживание рентгенологического прогрессирования поддерживались в течение 52 и 100 недель (PSUMMIT-1).

Как отмечалось ранее, у больных Пс и ПсА повышен риск

развития сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время влияние ГИБП на повышение или понижение сердечно-сосудистого риска активно изучается. У пациентов, принимавших устекинумаб, не установлено возрастания риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [20]. По мнению авторов исследования, проведенный анализ не установил положительного либо отрицательного влияния устекинумаба на таковую, поэтому для окончательного вывода следует проводить дальнейшие наблюдения.

Заключение

Устекинумаб может быть показан пациентам с ранним ПсА и на более поздних стадиях заболевания при наличии полиартрита (пять и более воспаленных суставов), дактилитов, энтезитов, умеренной или высокой активности воспалительного процесса, среднетяжелого или тяжелого псориаза и/или псориатической ониходистрофии, высоким риске инфекций, наличии сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, при недостаточной эффективности предшествующей терапии БПВП (метотрексатом или лефлуномидом и сульфасалазином). Кроме того, при плохой переносимости или непереносимости БПВП эффективна монотерапия устекинумабом, так как препарат обладает низкой иммуногенностью.

Наши данные подтверждают, что лечение устекинумабом способствует снижению клинико-лабораторной активности ПсА и Пс и может замедлить деструктивные процессы в пораженных суставах. ☼

Литература

- Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A. Advances in the management of psoriatic arthritis // Nat. Rev. Rheumatol. 2014. Vol. 10. № 9. P. 531–542.
- Gladman D.D. Psoriatic arthritis // Kelley's Textbook of Rheumatology / ed. E.D. Jr. Harris, R.C. Budd, G.S. Firestein et al. 7th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders co., 2004. P. 1155–1164.
- Scarpa R, Manguso F, D'Arienzo A. et al. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms // J. Rheumatol. 2000. Vol. 27. № 5. P. 1241–1246.
- Queiro R, Torre J.C., Belzunegui J. et al. Clinical features and predictive factors in psoriatic arthritis-related



Вместе к новой жизни



Реклама



СТЕЛАРА® ОБЛАДАЕТ САМЫМ ВЫСОКИМ УРОВНЕМ «ВЫЖИВАЕМОСТИ ТЕРАПИИ» У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ^{2-4,6}

- 75% пациентов продолжают терапию Стеларой спустя 3 года
- Риск отмены терапии Стеларой по причине ускользания эффекта и возникновения нежелательных явлений минимальный по сравнению с другими ГИБП* и ФНО-а, и ИЛ-17)^{2-4,6}

«Выживаемость терапии» препарата – комплексный показатель, который определяет эффективность, безопасность и удовлетворенность пациента проводимой терапией⁵.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА®

Перед применением обязательно ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению!

Регистрационный номер – ЛСР-006465/09, ЛП-001104. Торговое наименование препарата – Стелара®, Международное непатентованное наименование – устекинумаб. Лекарственная форма – раствор для подкожного введения. Фармакотерапевтическая группа – иммуносупрессоры, ингибиторы интерлейкина. Показания к применению. **Бляшечный псориаз.** Лечение взрослых пациентов и детей от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. **Псоριαтический артрит.** Лечение пациентов старше 18 лет с активным псоριαтическим артритом (ПсА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. **Болезнь Крона.** Препарат Стелара® предназначен для индукции и поддержания клинического ответа, индукции и поддержания клинической ремиссии, достижения бесстероидной ремиссии, индукции эндоскопической ремиссии, улучшения связанного со здоровьем качества жизни; у взрослых пациентов с активной болезнью Крона средней или тяжелой степени, у которых: прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии иммунодепрессантами или кортикостероидами, или была выявлена непереносимость этих препаратов, или наблюдалась зависимость от кортикостероидов, или прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии одним или несколькими ингибиторами ФНО, или была выявлена непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО. **Противопоказания.** Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 12 лет (по показанию «бляшечный псориаз») до 18 лет (по показанию «псоριαтический артрит» и «болезнь Крона»), беременность и лактация; серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез, злокачественные новообразования. С осторожностью. Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пожилой возраст. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания, Беременность.** В исследованиях на животных не было получено доказательств тератогенности, врожденных дефектов или задержки развития при применении дозы, примерно в 45 раз превышающей самую высокую эквивалентную дозу, предназначенную для применения у пациентов с псориазом. Тем не менее, исследования влияния устекинумаба на репродуктивную функцию и на развитие потомства у животных не всегда прогнозируют реакции, развивающиеся у человека. Неизвестно, может ли применение препарата Стелара® нанести вред плоду при применении у беременных женщин или повлиять на репродуктивную функцию. Препарат Стелара® следует применять у беременных женщин только в случае, если ожидаемая польза от применения у матери перевешивает потенциальный риск для плода. **Период грудного вскармливания.** Выделение препарата Стелара® с грудным молоком наблюдалось у обезьян. Неизвестно, абсорбируется ли препарат Стелара® системно после приема внутрь. Поскольку многие препараты и иммуноглобулины выделяются с грудным молоком у человека и в связи с возможностью возникновения нежелательных явлений у детей, получающих грудное молоко, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания в период приема препарата или об отмене терапии устекинумабом. **Фертильность.** Оценка влияния препарата Стелара® на фертильность человека не проводилась. В исследовании фертильности, проведенном у мышей, не было выявлено неблагоприятных эффектов в отношении фертильности самок. **Способ применения и дозы.** Препарат Стелара® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» предназначен для подкожных инъекций. **Взрослые пациенты. Бляшечный псориаз.** Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Коррекция дозы.** Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования не эффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель. **Возобновление лечения.** Было показано, что возобновление терапии по схеме: вторая инъекция через 4 недели спустя после первого применения, а затем каждые 12 недель, является эффективным и безопасным. **Псоριαтический артрит.** Рекомендованная доза: 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. **Болезнь Крона.** Пациентам с болезнью Крона рекомендовано однократное, индукционное введение препарата Стелара® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе, рассчитанной на основании массы тела, с последующим подкожным введением дозы 90 мг через 8 недель (первое подкожное введение) и 1 раз каждые 12 недель в дальнейшем. Подробная информация о внутривенном введении препарата Стелара® указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара®, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Пациентам, у которых через 8 недель после первого подкожного введения не удалось получить достаточный ответ, в это время могут получить вторую подкожную инъекцию. У пациентов с потерей ответа при введении 1 раз в 12 недель положительный результат может быть получен при увеличении частоты введения до 1-го раза в 8 недель. В дальнейшем препарат пациентам можно вводить 1 раз в 8 недель или 1 раз в 12 недель, в зависимости от клинической ситуации. Во время терапии препаратом Стелара® можно продолжать терапию иммунодепрессантами и/или кортикостероидами. Пациентам, у которых удалось добиться ответа на терапию препаратом Стелара®, терапию кортикостероидами можно сократить или отменить, в соответствии со стандартами терапии. При прерывании терапии возобновление ее посредством подкожных инъекций каждые 8 недель является безопасным и эффективным. **Дети. Бляшечный псориаз.** Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента. При массе тела менее 60 кг рекомендованная доза составляет 0,75 мг/кг, от 60 кг до 100 кг – 45 мг, при массе тела более 100 кг – 90 мг. Для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: $масса\ тела\ (кг) \times 0,0083\ (мл/кг)$. Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. Детям препарат применяется в условиях стационара. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Побочное действие. Инфекции и инвазии.** Часто: инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит. Нечасто: воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опасная инфекция лишаи, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальный трихомонадный вагинит, инфекции нижних отделов дыхательных путей. **Нарушения со стороны пищеварения.** Нечасто: депрессия. **Нарушения со стороны нервной системы.** Часто: головкружение, головная боль. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.** Часто: орофарингеальная боль, нечасто: заложенность носа. Редко: аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.** Часто: диарея, тошнота, рвота. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки.** Часто: зуд, нечасто: акне. Нечасто: пустулезный псориаз. Редко: эритродермический псориаз. **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани.** Часто: боль в спине, миалгия, артралгия. **Общие нарушения и реакции в месте введения препарата.** Часто: усталость, зрительная в месте введения, боль в месте введения. Нечасто: реакции в месте введения (в том числе, кровотечение, гематома, уплотнение, припухлость и зуд), астеня. **Нарушения со стороны иммунной системы.** Нечасто: реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница). Редко: серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилаксия и ангионевротический отек). **Передозировка.** При однократных внутривенных введениях доз до 6 мг/кг не отмечалось токсичности, ограничивающей дозу. В случае передозировки рекомендуется наблюдать пациента на предмет любых признаков и проявлений нежелательных реакций с целью немедленного начала соответствующей симптоматической терапии. **Способы указания. Инфекции.** Препарат потенциально может увеличивать риск возникновения инфекций и реактивации латентных инфекций. Не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Применять с осторожностью у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Перед началом терапии препаратом следует обследовать пациентов на наличие туберкулеза. Не применять у пациентов с активным туберкулезом. При развитии серьезной инфекции следует проводить тщательное наблюдение пациента и не применять препарат до разрешения инфекционного процесса. **Злокачественные новообразования.** У некоторых пациентов, получающих препарат в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и нежных злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. **Реакции гиперчувствительности.** В случае развития анафилактических или других серьезных реакций гиперчувствительности следует начать соответствующую терапию и прекратить применение препарата. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара®. **Сопутствующая иммуносупрессивная терапия.** Безопасность и эффективность препарата Стелара® при применении в комбинации с иммунодепрессантами или фототерапией не изучалась в исследованиях у пациентов с псориазом. **Иммунопаралит.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® у пациентов, прошедших иммунопаралитические аллергических заболеваний, не установлена. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** Исследования не проводились. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58



1. Электронный ресурс: <http://gifs.rsmnizdrav.ru/> Дата обновления: 28.01.19. 2. A. Egeberg et al. Br J Dermatol. 2018 Feb;178(2):509-519. doi: 10.1111/bjd.16102. 3. Warren R.B. et al. J Invest Dermatol. 2015; 135(11):2632-40. 4. Menter A. et al. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2016; 30(7): 1148-58. 5. Carreiro G. et al. J Dermatolog Treat. 2018 Jun; 29(4):334-46. 6. Lunder T. et al. Drug survival of biological therapy is showing class effect: updated results from Slovenian National Registry of psoriasis; International Journal of Dermatology. 2019; doi: 10.1111/ijd.14429

* иФНО-а (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб), ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, иФНО-а – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, иИЛ17 – ингибитор интерлейкина 17.



- uveitis // *Semin. Arthritis Rheum.* 2002. Vol. 31. № 4. P. 264–270.
5. Mallbris L., Ritchlin C.T., Stehle M. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2006. Vol. 8. № 5. P. 355–363.
 6. Veale D.J. Psoriatic arthritis: recent progress in pathophysiology and drug development // *Arthritis Res. Ther.* 2013. Vol. 15. № 6. P. 224.
 7. Huynh D., Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches // *Rheumatology (Oxford)*. 2015. Vol. 54. № 1. P. 20–28.
 8. Kimball A.B., Gordon K.B., Langley R.G. et al. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial // *Arch. Dermatol.* 2008. Vol. 144. № 2. P. 200–207.
 9. Kauffman C.L., Aria N., Toichi E. et al. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis // *J. Invest. Dermatol.* 2004. Vol. 123. № 6. P. 1037–1044.
 10. Gottlieb A.B., Cooper K.D., McCormick T.S. et al. A phase 1, double-blind, placebo-controlled study evaluating single subcutaneous administrations of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis // *Curr. Med. Res. Opin.* 2007. Vol. 23. № 5. P. 1081–1092.
 11. Krueger G.G., Langley R.G., Leonardi C.L. et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 6. P. 580–592.
 12. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1) // *Lancet.* 2008. Vol. 371. № 9625. P. 1665–1674.
 13. Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2) // *Lancet.* 2008. Vol. 371. № 9625. P. 1675–1684.
 14. Griffiths C.E., Strober B.E., van de Kerkhof P. et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 2. P. 118–128.
 15. Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A. et al. Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial // *Lancet.* 2009. Vol. 373. № 9664. P. 633–640.
 16. McInnes I.B., Kavanaugh A., Gottlieb A.B. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial // *Lancet.* 2013. Vol. 382. № 9894. P. 780–789.
 17. Ritchlin C., Rahman P., Kavanaugh A. et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 6. P. 990–999.
 18. Корсакова Ю.Л., Годзенко А.А., Пчелинцева А.О. и др. Результаты лечения устекинумабом больных псориатическим артритом в Российской Федерации по данным исследований PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 // *Научно-практическая ревматология.* 2015. Т. 53. № 2. С. 125–133.
 19. Kavanaugh A., Ritchlin C., Rahman P. et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 6. P. 1000–1006.
 20. Reich K., Langley R.G., Lebwohl M. et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies // *Br. J. Dermatol.* 2011. Vol. 164. № 4. P. 862–872.

The Use of Ustekinumab in Patients with Psoriatic Arthritis: Clinical Examples

Yu.L. Korsakova, PhD, Ye.Yu. Loginova, PhD, T.V. Korotayeva, MD, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Tatiana V. Korotayeva, tatianakorotaeva@gmail.ru

Psoriatic arthritis is a heterogeneous chronic inflammatory disease with a wide range of clinical manifestations and variants of course. For its treatment, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroids, basic anti-inflammatory drugs, targeted synthetic basic anti-inflammatory drugs, genetically engineered biological drugs are used. One of the representatives of the latter is ustekinumab. Ustekinumab – fully human monoclonal antibodies to interleukin 12/23p40 – belonging to the G1 class immunoglobulins.

The article considers the use of ustekinumab in patients with psoriatic arthritis. Positive dynamics of the disease symptoms was noted on the background of such treatment.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, ustekinumab

27 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

2020 / 06.04 - 09.04

Центр международной торговли
Москва

Реклама

Конгресс состоится в Центре международной торговли, г. Москва, Краснопресненская наб., 12

Секретариат конгресса: info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru



¹ Северо-Осетинская государственная медицинская академия

² Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской академии наук, Республика Северная Осетия – Алания, Владикавказ

Первичный иммунодефицит гуморального звена иммунитета – болезнь Брутона у шестилетнего ребенка (клинический случай)

Т.Б. Касохов, д.м.н., проф.^{1,2}, З.А. Цораева, к.м.н.¹, А.И. Мазур¹, С.В. Туриева, к.м.н.¹, А.А. Царева¹, А.В. Алборова¹, А.З. Рамонова¹

Адрес для переписки: Тимофей Борисович Касохов, kasohov@mail.ru

Для цитирования: Касохов Т.Б., Цораева З.А., Мазур А.И. и др. Первичный иммунодефицит гуморального звена иммунитета – болезнь Брутона у шестилетнего ребенка (клинический случай) // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 40. С. 16–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-40-16-19

Первичный иммунодефицит представляет значимую проблему здравоохранения. Этим, в частности, обусловлено создание по инициативе ряда стран Европейского регистра пациентов с первичными наследственными иммунодефицитными состояниями и генных мутаций как причин первичной иммунной недостаточности. В детском возрасте заболевание чаще встречается у мальчиков, во взрослом – выявляется с одинаковой частотой у лиц обоего пола.

В статье рассмотрен клинический случай в отношении шестилетнего мальчика с болезнью Брутона. Болезнь Брутона (агаммаглобулинемия) – очень редкое (соотношение новорожденных мальчиков 1:1000000)

X-сцепленное наследственное заболевание, которое ассоциируется с мутацией гена цитоплазматической тирозинкиназы (Btk), обеспечивающей дифференцировку пре-B-лимфоцитов. Данная патология характеризуется агрессивным течением. В отсутствие адекватной терапии возможен летальный исход.

Ключевые слова: болезнь Брутона, иммунитет, иммунодефицит, иммуноглобулины, гуморальное звено

Введение

Первичные иммунодефицитные состояния, или первичные иммунодефициты, как правило, наследуемые дефекты. Однако в настоящее время встречаются врожденные иммунодефициты, которые в большинстве случаев не наследуются.

Концепция первичных иммунодефицитных состояний сложилась в середине XX в. Однако клинические примеры данных патологий описывали и ранее. Первичные иммунодефицитные состояния очень часто становятся причиной летального ис-

хода пациентов моложе 20 лет. Основной причиной такового является присоединение вторичной инфекции. Дети до года, как правило, умирают из-за сепсиса, развившегося на фоне первичного иммунодефицита [1, 2].

В основе развития первичных иммунодефицитных состояний лежат мутация генов и перестройка хромосом. Ген, в котором есть дефект, является высоко пенетрантным при условии ранней экспрессии генетического дефекта [2–5].

Рассматриваемые иммунологические поражения можно получить с помощью генно-инженерных технологий нокаута генов. Это позволяет установить связь определенных генов с комплексом структур, которые они детерминируют, и процессами в иммунной системе. Рецессивные мутации, которые локализируются в X-хромосоме, – одна из самых частых причин развития первичных иммунодефицитных состояний [6–9].

X-сцепленное наследственное заболевание – болезнь Брутона, или первичный иммунодефицит гуморального звена иммунитета, впервые был описан в 1954 г. [2,



4, 5, 10–13]. Причиной его развития является дефект В-клеточной тирозинкиназы (Btk). Последняя участвует в формировании В-лимфоцитов. Как следствие, снижается уровень всех иммуноглобулинов (Ig). Важно отметить, что количество сывороточных иммуноглобулинов, указывающее на функцию В-клеток, а также на их взаимодействие с Т-хелперами, изменяется в большей степени, чем численность В-клеток.

Во время внутриутробного периода развития фиксируется снижение содержания материнских антител. Клинические признаки заболевания появляются в возрасте двух-трех лет. Чувствительность к токсинам и внеклеточным бактериям снижается. Реакция иммунитета на большинство вирусов не меняется. Исключение, в частности, составляют вирусы Коксаки и Эчхо. Увеличения лимфоузлов не наблюдается. При пальпации они мягкоэластической консистенции, не спаяны с другими тканями, безболезненны. Размер печени и селезенки не увеличен. Часто встречаются респираторные аллергозы, отит, экзема, бактериальные конъюнктивиты, пиодермии. Из-за недостаточности секреторных IgA может развиваться синдром мальабсорбции. Осложнениями заболевания являются ревматоидный артрит, остеомиелит, которые могут перейти в сепсис [1, 5, 10, 14, 15].

Диагноз подтверждается результатами лабораторных исследований: снижение количества В-лимфоцитов, иммуноглобулинов всех классов, в частности IgG, а также титром антител. Показатели Т-клеточного звена иммунитета остаются без изменений.

В качестве терапии назначают антибактериальные препараты, введение иммуноглобулинов (Иммуновенин, Пентаглобин, Сандоглобин).

Прогноз, как правило, неблагоприятный.

Клинический случай

В республиканской детской клинической больнице г. Владикавказа в течение пяти лет наблюдался пациент с первичным иммунодефицитом гуморального звена иммунитета – болезнью Брутона. Помимо основного заболевания выявлены хронический рецидивирующий ювенильный артрит, пауциартикулярный вариант (активность первой степени, функциональное нарушение первой степени, рентгенологическое прогрессирование нулевой стадии), хронический гнойный средний отит, аденоиды третьей степени, анемия железодефицитная легкой степени.

Из анамнеза: родился от второй беременности, вторых срочных родов. Масса тела при рождении – 3 кг. Развивается в соответствии с возрастом. Перенес двустороннюю нижнедолевую пневмонию, правостороннюю верхнедолевую пневмонию (дважды), гнойный средний отит. Не привит.

В октябре 2014 г. поступил в хирургическое отделение республиканской детской клинической больницы с жалобами на отеки и боли в области голеностопных и коленных суставов, правого локтевого сустава, повышение температуры до 39 °С. По результатам обследования поставлен диагноз: сепсис, септикопиемическая форма, острый гематогенный остеомиелит обеих бедренных костей, обеих плечевой кости, гипохромная анемия средней степени.

В марте 2015 г. пациент неоднократно был госпитализирован в хирургическое отделение. Поставлен диагноз: хронический остеомиелит левого бедра, левосторонний гнойный гонит, двусторонний острый средний отит. Проведена антибактериальная терапия.

В апреле 2015 г. впервые обследован в отделении гематологии/ревматологии республиканской детской клинической больни-

цы г. Владикавказа. Диагноз: ювенильный идиопатический артрит, серонегативный (активность второй степени, функциональное нарушение второй степени, рентгенологическое прогрессирование второй стадии). По результатам обследования поставлен диагноз: первичный иммунодефицит гуморального звена иммунитета – болезнь Брутона (агаммаглобулинемия), рецидивирующий гнойный средний правосторонний отит, хронический рецидивирующий ювенильный артрит, пауциартикулярный вариант (активность первой степени, функциональное нарушение первой степени, рентгенологическое прогрессирование нулевой стадии). Получал заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ), нестероидные противовоспалительные препараты (Найз), метотрексат 5 мг один раз в неделю внутримышечно, преднизолон 15 мг с постепенной отменой, дипроспан в область коленного сустава и обоих голеностопных суставов. Через неделю после второго введения ВВИГ на фоне отмены глюкокортикостероидов зафиксировано выраженное обострение полиартрита с симметричным поражением суставов верхних и нижних конечностей. Повторно был назначен преднизолон, продолжено введение метотрексата.

В декабре 2015 г. в связи с пересистированием артрита после снижения дозы и отмены глюкокортикостероидов назначен биологический препарат адалимумаб (Хумира) в дозе 40 мг один раз в две недели подкожно. Из-за повышения уровня трансаминаз, а также из-за рецидивирующего артрита метотрексат был отменен.

Последнее введение ВВИГ 18 января 2017 г. в отделении республиканской детской клинической больницы.

За прошедший период неоднократно переболел вирусными инфекциями, отмечались обост-



рения отита, герпетические высыпания.

Из-за ухудшения состояния направлен участковым педиатром на обследование и лечение в республиканскую детскую клиническую больницу.

При поступлении обнаружена флегмона правой голени (в области икроножной мышцы), в связи с чем 1 июня 2017 г. проведена операция – вскрытие, санация, дренирование гнойника. С 1 по 9 июня 2017 г. находился на лечении в хирургическом отделении. Получал антибиотики, дезинтоксикационную терапию, ВВИГ (Иммуновенин) в дозе 10 г (2 и 3 июня).

Для дальнейшего обследования и лечения переведен в отделение гематологии/ревматологии.

В декабре 2018 г. ребенок направлен на стационарное лечение в республиканскую детскую клиническую больницу.

При поступлении масса тела – 15 кг, рост – 100 см. Нормального телосложения. Удовлетворительного питания.

Состояние средней тяжести. Кожные покровы бледно-розовые, единичные экхимозы на нижних конечностях. Периферические лимфоузлы единичные до 1 см. Деформация коленных суставов (в большей степени правого), умеренная болезненность при активных движениях.

Дыхание пуэрильное. Частота дыхания – 24 в минуту.

Область сердца на вид не изменена. Границы относительной сердечной тупости: правая – на 1 см снаружи от правого края грудины, левая – на 1 см снаружи от левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца средней громкости, ритм не нарушен, короткий систолический шум на верхушке. Частота сердечных сокращений – 96 в минуту. Артериальное давление – 90/50 мм рт. ст.

Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Стул и диурез не нарушены.

Результаты лабораторных анализов от 20 мая 2019 г. Общий

анализ крови: уровень эритроцитов – $4,75 \times 10^{12}$, гемоглобина – 110 г/л, тромбоцитов – 332×10^9 , ретикулоцитов – 13%, лейкоцитов – $8,5 \times 10^9$, палочкоядерных нейтрофилов – 5%, эозинофилов – 9%, сегментоядерных нейтрофилов – 20%, лимфоцитов – 59%, моноцитов – 7%, скорость оседания эритроцитов – 4 мм/ч. Биохимический анализ крови: С-реактивный белок – отрицательно, IgA – 28 мг/дл (норма 80–406 мг/дл), IgM – 12 мг/дл (34–214 мг/дл), IgG – 813 мг/дл (680–1650 мг/дл), общий белок – 65 г/л, альбумин – 46 г/л, общий билирубин – 9,8 мкм/л, прямой – 1,9 мкм/л, сывороточное железо – 11,3 мкм/л, лактатдегидрогеназа – 872 ед/л, щелочная фосфатаза – 219 ед/л, мочевины – 4,8 мм/л, креатинин – 46 мкм/л, глюкоза – 4,4 мм/л, холестерин – 3,1 мм/л.

Общий анализ мочи от 20 мая 2019 г.: без патологии.

Результаты электрокардиограммы от 29 ноября 2018 г.: синусовый ритм, частота сердечных сокращений – 109 в минуту, горизонтальное положение электрической оси сердца.

Рентгенограмма органов грудной клетки от 21 мая 2019 г.: легочные поля прозрачны, тени корней не расширены, структура прослеживается, синусы свободные, тень средостения без особенностей.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 21 мая 2019 г.: печень на 1,5 см ниже реберной дуги, контур ровный четкий, эхоструктура паренхимы однородная, сосудистый рисунок сохранен, желчный пузырь 58×17 мм (норма 44×16 мм), деформирован, стенки тонкие, содержимое однородное, поджелудочная железа, селезенка, почки в норме.

Консультации врачей-специалистов: ЛОР от 28 мая 2019 г.: аденоиды третьей степени. Рекомендована аденоотомия. Исследован иммунный статус. Показатели клеточного иммунитета: CD3 – 50%, CD4 – 34,0%, CD8 – 27,0%, CD25 – 2,1%, со-

отношение CD4/CD8 – 1,24%, CD16 – 15,2%, CD18 – 68,3%, CD26 – 21,1%, CD45RA – 58,2%, CD95 – 35,2%, HLA-1 – 85,2%, HLA-DR – 10,3%, CD11b – 4,9%.

Показатели гуморального иммунитета в динамике: IgG – 1,2 г/л, IgA – «-» г/л, IgM – «-» г/л, IgG – 2,1 г/л, IgA – «-» г/л, IgM – «-» г/л, IgG – 0,2 г/л, IgA – «-» г/л, IgM – «-» г/л.

Факторы неспецифической резистентности: фагоцитарный индекс – 30%, фагоцитарное число – 2,8 ед., тест с нитросиним тетразолам – 6%, средний цитохимический индекс – 0,05, активность лизоцима – 20%, циркулирующие иммунные комплексы – 18 ед.

Рекомендовано: наблюдение педиатра, гематолога, иммунолога, ревматолога, отоларинголога. Аденоотомия в плановом порядке. Проведение биохимического анализа крови один раз в три месяца плюс определение уровня аланинаминотрансферазы один раз в месяц. Внутривенное введение иммуноглобулина 10 г один раз в четыре недели. Подкожное введение препарата Хумира 40 мг один раз в две недели, метотрексата 5 мг один раз в неделю. Применение фолиевой кислоты 1 мг один раз в день, кроме дня введения метотрексата, Мальтофера в виде сиропа 10 мл один раз в день. Отвод от профилактических прививок.

Ребенок должен быть внесен в регистр страдающих орфанными заболеваниями.

В настоящий момент времени пациент находится на диспансерном наблюдении в поликлинике по месту жительства у педиатра, иммунолога и ревматолога. В случае необходимости может быть госпитализирован в республиканскую детскую клиническую больницу г. Владикавказа.

Заключение

Болезнь Брутона – редкое заболевание, относящееся к группе первичных иммунодефицитных состояний. Недостаточная информированность педиатров о данной патологии приводит к несвоевре-



менности диагностики и проведения адекватной терапии. Приведенные нами данные могут способствовать повышению качества оказания ме-

дицинских услуг в условиях стационара и амбулаторно-поликлинического звена. Более ранняя диагностика и своевременное лечение приведут к сни-

жению частоты летальных исходов. ☺

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Chun J.K., Lee T.J., Song J.W. et al. Analysis of clinical presentations of Bruton disease: a review of 20 years of accumulated data from pediatric patients at Severance Hospital // Yonsei Med. J. 2008. Vol. 49. № 1. P. 28–36.
2. Ярулин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999. С. 607–608.
3. Amoras A.L., da Silva M.T., Zollner R.L. et al. Expression of Fc gamma and complement receptors in monocytes of X-linked agammaglobulinemia and common variable immunodeficiency patients // Clin. Exp. Immunol. 2007. Vol. 150. № 3. P. 422–428.
4. Ferrari S., Lougaris V., Caraffi S. et al. Mutations of the Igbeta gene cause agammaglobulinemia in man // J. Exp. Med. 2007. Vol. 204. № 9. P. 2047–2051.
5. Wahn U., Seger R., Wahn V. Padiatrische allergologie und immunologie in klinik und praxis. Gustav Fisher Verlag-Stuttgart-Jena-New York, 1994. Vol. 1. P. 579–581.
6. Joyce E. Yu., Jordan S.O., Yesim Y.D. Primary immunodeficiency diseases: current conditions and prospects // Speransky J. Pediatra. 2019. Vol. 98. № 3. P. 8–23.
7. Мацук О.Н., Асирян Е.Г., Матюшенко О.В. Иммунодефицитные состояния у детей. Клинический случай первичного комбинированного Т-клеточного иммунодефицита // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 72-й научной сессии ВГМУ. 2017. С. 269–270.
8. Молотилов Б.А. Первичные иммунодефицитные состояния: актуальные вопросы диагностики и лечения // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных. Материалы XIX юбилейной межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 2017. С. 310–312.
9. Щербина А.Ю., Косачева Т.Г., Румянцев А.Г. Первичные иммунодефицитные состояния: вопросы диагностики и лечения // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2010. Т. 9. № 2. С. 23–31.
10. Nelson textbook of pediatrics. W.B. Saunders Company, 1992.
11. Conley M.E., Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia // J. Pediatr. 2002. Vol. 141. № 4. P. 566–571.
12. Бочарова К.А. Современные аспекты диагностики первичных иммунодефицитных состояний // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2010. № 22 (93). Выпуск 12. С. 14–24.
13. Вельтищев Ю.Е. Иммуная недостаточность у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2004. Т. 49. № 4. С. 3–9.
14. Галаева И.Ю. Клинические маски болезни Брутона. Сложности постановки диагноза, особенности терапии // Пятая итоговая научная сессия молодых ученых РостГМУ. Сборник материалов. 2018. С. 37–39.
15. Коченгина С.А., Масленникова Н.П., Моисеева Т.Н., Курочкина М.В. Первичные (врожденные) иммунодефицитные состояния у детей. Опыт клинико-лабораторной диагностики в ЧОДКБ // Педиатрический вестник Южного Урала. 2013. № 2. С. 82–85.

Primary Immunodeficiency of Humoral Immunity – Bruton's Disease in a Six-Year-Old Child (Clinical Case)

T.B. Kasokhov, MD, PhD, Prof.^{1,2}, Z.A. Tsorayeva, PhD¹, A.I. Mazur¹, S.V. Turiyeva, PhD¹, A.A. Tsareva¹, A.V. Alborova¹, A.Z. Ramonova¹

¹ North Ossetia State Medical Academy

² Institute of Biomedical Reserches of VSC RAS, RNO – Alania, Vladikavkaz

Contact person: Timofey B. Kasokhov, kasokhov@mail.ru

Primary immunodeficiency is a significant problem for modern health care. At the initiative of a number of countries, the European register of patients with primary hereditary immunodeficiency states and gene mutations as the causes of primary immune deficiency was established. The disease is more common in boys than in girls, but in late manifestations and adults are detected with almost equal frequency for both sexes. Agammaglobulinemia (Bruton's disease) is a very rare X-linked hereditary disease (frequency 1:1,000,000 newborn boys), but of interest as a classical model of isolated humoral immunity deficiency. It is associated with a mutation of the cytoplasmic tyrosine kinase gene (VTK gene), which provides the process of differentiation of pre-B lymphocytes. The disease is characterized by an aggressive course, in the absence of adequate therapy, a lethal outcome is possible. The article presents a clinical case of Bruton's disease in a 6-year-old boy.

Key words: Bruton's disease, immunity, immunodeficiency, immunoglobulins, humoral link

Позднее начало ревматоидного артрита у лиц пожилого возраста: особенности течения заболевания

П.О. Кожевникова, И.С. Дыдыкина, к.м.н.

Адрес для переписки: Полина Олеговна Кожевникова, Pko31@list.ru

Для цитирования: Кожевникова П.О., Дыдыкина И.С. Позднее начало ревматоидного артрита у лиц пожилого возраста: особенности течения заболевания // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 40. С. 20–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-40-20-24

Рассмотрены распространенность ревматоидного артрита с учетом гендерных различий, а также клинические варианты его течения у лиц пожилого возраста. Установлено, что у пациентов с началом ревматоидного артрита в пожилом возрасте отмечается сопоставимая или более высокая активность заболевания, скорость рентгенологического прогрессирования по сравнению с лицами, у которых дебют патологии пришелся на более ранний возраст. Частота остеопоротических переломов в данной популяции значимо больше, чем в общей популяции, что обусловлено особенностями течения ревматоидного артрита, возрастными изменениями костной ткани, проводимой терапией, а также наличием мультиморбидности.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, поздний дебют, пожилой возраст, особенности течения

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1]. Патология ассоциируется со снижением качества жизни и функциональных возможностей, а также с повышенной инвалидизацией и смертностью.

Согласно результатам российского эпидемиологического исследования, РА страдают около 800 тыс. человек [2]. В европейских странах наблюдается аналогичная распространенность заболевания. Женщин с РА в 2,5 раза больше, чем мужчин.

Ревматоидный артрит может развиться в любом возрасте. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, до 45 лет – молодой возраст, от 45 до 59 лет – зрелый, от 60 до 74 лет – пожилой, от 75 до 89 лет – старческий. Лица старше 90 лет признаются долгожителями [3]. С возрастом распространенность заболевания увеличивается и достигает пика у лиц 70–79 лет [4, 5]. Так, в США страдают РА 2% населения старше 60 лет [6], до 5% женщин старше 70 лет [7]. Согласно результатам эпидемиологического исследования, проведенного в Испании, распространенность РА в возрасте старше 60 лет у мужчин составила 9,1 слу-

чая на 100 тыс. населения, у женщин – 14,5 [8].

В зависимости от возраста начала заболевания выделяют [9]:

- ✓ РА раннего начала – до 45 лет;
- ✓ РА промежуточный (intermediateonset), средний – от 45 до 60 лет;
- ✓ РА позднего начала – после 60 лет.

Некоторые авторы РА с дебютом в возрасте 60–65 лет и старше относят к РА пожилого возраста [10, 11].

Учитывая тенденцию к увеличению продолжительности жизни и старению населения, можно предположить, что распространенность РА позднего начала будет только увеличиваться.

Несмотря на прогресс в области ревматологии, не установлено, является ли начало болезни в пожилом возрасте предиктором плохого прогноза, влияет ли позднее начало на выраженность клинических проявлений и скорость рентгенологических (эрозивных) изменений. Данные литературы в этом отношении неоднозначны.

Известно, что на клиническое течение РА у пациентов пожилого возраста оказывают влияние генетические, иммунологические и гормональные факторы [12]. Старение – физиологический процесс, характеризующийся нарушением функционирования иммунной системы. Речь, в частности,



идет о снижении пролиферации Т-клеток и иммунного ответа. В то же время реакция на аутоантигены возрастает, процесс распознавания собственных и чужеродных антигенов становится менее точным. Баланс между Т-регуляторными клетками и повышением уровня провоспалительных цитокинов нарушается [13].

Для РА позднего начала характерны острый дебют, быстро возникающий полиартрит, выраженные конституциональные симптомы, такие как лихорадка, потеря массы тела, быстрая утомляемость, слабость [9].

В отличие от раннего начала при позднем начале РА наблюдаются более равномерные гендерные различия в отношении заболеваемости [14]. Соотношение женщин и мужчин составляет 2:1 [15].

В настоящее время выделено три основных клинических варианта течения РА позднего начала. Первый, наиболее распространенный, сходен с классическим вариантом РА, для которого характерны полиартрит, утренняя скованность, обнаружение ревматоидного фактора. У таких пациентов наблюдается быстрое структурное повреждение суставов с формированием эрозивного артрита в течение первого года заболевания [15, 16]. Второй клинический вариант по симптоматике напоминает ревматическую полимиалгию, часто отмечается вовлечение крупных суставов, в частности плечевого [17]. Он характеризуется острым началом с выраженными конституциональными проявлениями. В данном случае ревматоидный фактор в крови не обнаруживается. В течение нескольких месяцев от начала заболевания развивается симметричный полиартрит с вовлечением проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов кистей. При третьем клиническом варианте отмечается сходство с течением синдрома RS3PE (Remitting seronegative symmetrical Synovitis with Pitting Edema – ремиттирующий серонегативный симметрич-

ный синовит с подушкообразным отеком). Синдром RS3PE впервые описан D.J. McCarty и соавт. в 1985 г.: острое начало с развитием симметричного полиартрита и выраженного двустороннего мягкого отека кистей. При лабораторном обследовании – серонегативность по ревматоидному фактору. При данном клиническом варианте РА исход более благоприятный, рентгенологическое прогрессирование медленное, частота достижения ремиссии высокая [15, 18].

Результаты исследований, в которых оценивались клинические и рентгенологические характеристики пациентов в зависимости от возраста на момент начала РА, противоречивы. В частности, в ряде работ указано на более высокие показатели активности заболевания, включая скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка, у больных старше 60 лет. L. Innala и соавт. установили, что острофазовые показатели воспаления (скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка) достоверно выше у пациентов с началом заболевания в пожилом возрасте. Активность заболевания по DAS 28 (Disease Activity Score 28) через шесть и 12 месяцев наблюдения также была выше в группе РА позднего начала [19]. Эти данные не согласуются с результатами других исследований [20–22]. В них у пациентов с поздним началом заболевания прогноз оценивался как более благоприятный. Расхождение результатов может быть связано со сложностями дифференциальной диагностики РА позднего начала и с отсутствием строгих классификационных критериев РА в более ранних исследованиях (1970–1990 гг.).

По данным других исследователей, клиническое течение раннего РА не зависит от возраста пациентов на момент начала заболевания. Так, в исследовании, проведенном D.Y. Chen и соавт. [12], не выявлено статистически значимых различий по DAS 28, уровню С-реактивного белка в сыворотке крови и числу

эрозий в кистях и стопах в группах с РА раннего и позднего начала. Аналогичные данные получены T.C. Tan и соавт.: значения DAS 28 и выраженность рентгенологического прогрессирования значительно не различались в исследуемых возрастных группах. Необходимо отметить, что ряд авторов описали классическую картину РА, развившегося у пациентов пожилого возраста, – острое начало с последующим снижением клинической активности. Согласно данным T.C. Tan и соавт., при установлении диагноза DAS 28 у пожилых пациентов был значительно выше, чем у молодых больных [23]. Однако через шесть месяцев наблюдения значимых различий между группами не наблюдалось. В проспективном трехлетнем исследовании T. Grams и соавт. в ходе наблюдения за пациентами разных возрастных подгрупп выявили достоверно более высокую скорость рентгенологического прогрессирования у больных пожилого и среднего возраста по сравнению с пациентами молодого возраста [9]. Авторы отметили более высокие уровни острофазовых показателей воспаления у пожилых в дебюте заболевания и возможность корреляции этих показателей со скоростью прогрессирования деструктивных изменений до проведения противовоспалительной терапии. При сравнении острофазовых показателей воспаления и активности заболевания по CDAI (Crohn's Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index – SDAI), DAS 28 в рамках двухлетнего проспективного наблюдения K. Murata и соавт. зафиксировали статистически значимое увеличение исследуемых показателей у пациентов пожилого возраста в дебюте заболевания [24]. У пожилых также отмечалось большее число болезненных суставов и деструктивных изменений, по данным рентгенографии кистей и стоп. Однако через два года наблюдения частота ремиссий значимо не отличалась в исследуемых группах. Уровень С-реактивного белка и скорость оседания эритроцитов по-преж-

нему оказались выше у пациентов с РА позднего начала. Однако динамика показателей не была статистически значимой. Несмотря на контроль активности заболевания, скорость рентгенологического прогрессирования у пациентов с РА позднего начала была значительно выше. Следовательно, у пациентов пожилого возраста недостаточно контролировать активность заболевания для защиты костной ткани от негативного влияния РА. Некоторые авторы считают, что, несмотря на патогномичность эрозий при РА, последние чаще встречаются и быстрее прогрессируют у пожилых из-за более высокой восприимчивости хряща к синовиальному воспалению [10]. Известно, что уровень интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6, а также фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) положительно коррелирует со скоростью деструктивных изменений костной ткани у больных РА [25–27]. Увеличение синтеза ИЛ-6 сопровождается гиперпродукцией остеокластов, усилением системной резорбции костной ткани [28] и повышением риска развития остеопороза [29]. L. Punzi и соавт. выявили более высокий уровень ИЛ-6 в синовиальной жидкости у пациентов с началом РА в пожилом возрасте по сравнению с больными молодого возраста [30]. Сравнивая уровни провоспалительных цитокинов у пациентов с началом РА в пожилом и молодом возрасте, D.Y. Chen и соавт. обнаружили у первых более высокий уровень ИЛ-6 и более низкие показатели ФНО-альфа [12]. По данным J. Salvo-Alen и соавт., при равной длительности заболевания эрозивные изменения в суставах кистей и стоп имели 71% пациентов с дебютом РА в пожилом возрасте и 52% – в молодом возрасте [31]. В группе пожилых были отмечены достоверно более высокие показатели общего счета Шарпа, числа поврежденных суставов и числа суженных суставных щелей. По мнению R.V. Mueller и соавт., скорость рентгенологического прогрессирования до назначения терапии у пожилых пациентов выше, чем

у пациентов в возрасте до 60 лет [32]. При этом в отношении клинического прогноза и рентгенологического прогрессирования различий между пациентами, заболевшими в пожилом и молодом возрасте, по итогам пятилетнего наблюдения не наблюдалось. L. Innala и соавт. не выявили различий в динамике рентгенологического прогрессирования у пациентов, заболевших в молодом и пожилом возрасте [19]. Исследователи также отметили, что РА позднего начала значительно чаще ассоциировался с наличием эрозий и более высоким индексом Ларсена как на момент установления диагноза, так и через 24 месяца. Результаты исследований свидетельствуют, что, несмотря на большую либо эквивалентную активность болезни, пожилые пациенты, страдающие РА, по сравнению с заболевшими в молодом возрасте значительно реже получают базисные противовоспалительные препараты, в том числе метотрексат в адекватных дозах, комбинированную терапию несколькими базисными противовоспалительными препаратами, генно-инженерные биологические препараты. На выбор терапии у пожилых пациентов влияет мультиморбидность. При этом назначение глюкокортикостероидов в данной группе отмечается чаще, что следует расценивать как негативный фактор. Известно, что глюкокортикостероиды оказывают отрицательное влияние на качество костной ткани. На качество костной ткани при РА воздействует также хроническое аутоиммунное воспаление, которое индуцирует патологические изменения в костной ткани. Активация Т-лимфоцитов и выработка провоспалительных цитокинов приводят к разобщенности процессов формирования костной ткани и резорбции, усилению остеокластогенеза, нарушению продукции остеобластов, развитию локальной и генерализованной потери костной ткани, кото-

рая сопровождается снижением минеральной плотности кости, изменением ее качества, микроархитектоники, возникновением вторичного остеопороза и связанных с ним переломов. Традиционными факторами риска остеопоротических переломов считаются пожилой возраст, женский пол, низкий индекс массы тела, снижение минеральной плотности костной ткани, снижение физической активности, длительная иммобилизация и повышенный риск падений. Дополнительными факторами риска низкотравматических переломов, ассоциированных с РА, служат хроническое воспаление, длительное течение РА, терапия глюкокортикостероидами [33]. У пациентов с РА риск низкотравматических переломов в 2–2,5 раза выше, чем в общей популяции. Частота переломов у пожилых пациентов значительно больше. Это обусловлено возрастными изменениями строения костной ткани, наличием коморбидных заболеваний, особенностями терапии, повышенным риском падений [34]. Как было отмечено ранее, длительное течение РА является одним из основных факторов риска остеопоротических переломов. Однако, несмотря на небольшую длительность заболевания (в среднем пять лет), частота остеопоротических переломов у пациентов с РА позднего начала была сопоставима с таковой у заболевших в молодом возрасте [35]. В последнем случае длительность заболевания была больше в два-три раза. Анализ результатов последних исследований, в которых активность РА оценивалась как предиктор остеопоротических переломов, также не позволяет сделать однозначного вывода. Согласно данным K. Ochi и соавт., частота новых и повторных низкотравматических переломов у пациентов с РА за десять лет наблюдения возросла с 24,6 до 35,5 на 1000 человеко-лет, несмотря на снижение активности заболевания – у 40% пациентов отмечена стойкая ремиссия [36]. Средний возраст больных



на момент перелома составил 65 лет. В то же время А. El Maghraoui и соавт. отметили снижение частоты остеопоротических переломов у пациентов с низкой активностью РА [37]. М. Vis и соавт. указали на более высокую активность заболевания по DAS 28 и уровень С-реактивного белка у больных с переломами, однако различие не было статистически значимым [38]. Авторы также выявили связь между снижением минеральной плотности бедренной кости и остеопоротическими переломами.

Одним из факторов риска остеопоротических переломов у больных РА признана высокая оценка здоровья по HAQ (Health Assessment Questionnaire) [36, 39]. Наибольшее прогностическое значение имеют затруднения при выполнении гигиенических процедур, что связано с повышенным риском падений и, следовательно, перелома бедра [40]. В ряде исследований установ-

лено, что при РА позднего начала более высокая степень функциональной недостаточности, чем при раннем его начале [9, 24, 31].

Данные Т.С. Tap и соавт. подтвердили, что значения HAQ у пациентов с РА позднего начала выше, чем у больных РА раннего начала, при сопоставимых показателях DAS 28 и стадии рентгенологического прогрессирования. Причиной низкого функционального статуса пациентов с РА позднего начала может быть высокая частота сопутствующих заболеваний. У таких лиц достоверно чаще выявляются артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь и катаракта по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста.

Данные об эффективности и безопасности той или иной противоревматической терапии среди пожилых пациентов с РА ограничены наблюдательными исследованиями. В рандомизирован-

ные клинические исследования не включают пожилых пациентов с большим количеством сопутствующих заболеваний [23].

Таким образом, больные РА позднего начала имеют сопоставимую или более высокую активность заболевания, скорость рентгенологического прогрессирования. Частота случаев остеопоротических переломов среди них значимо выше, чем в общей популяции, сопоставимой по возрасту. Это обусловлено течением самого заболевания, возрастными изменениями костной ткани, особенностями проводимой терапии и мультиморбидностью.

Для разработки оптимальных, обладающих наилучшим соотношением эффективности и безопасности подходов к терапии РА необходимо проведение дополнительных крупномасштабных клинических исследований, оценивающих особенности течения РА у пожилых пациентов. 🌟

Литература

1. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
3. Балабанова Р.М., Кантаева А.К. Особенности клинической картины и лечения ревматоидного артрита в пожилом возрасте // Consilium Medicum. 2006. Т. 8. № 12. С. 12–18.
4. Symmons D.P., Barrett E.M., Bankhead C.R. et al. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register // Br. J. Rheumatol. 1994. Vol. 33. № 8. P. 735–739.
5. Eriksson J.K., Neovius M., Ernestam S. et al. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden: a nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2013. Vol. 65. № 6. P. 870–878.
6. Rasch E.K., Hirsch R., Paulose-Ram R., Hochberg M.C. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: effect of different methods of case classification // Arthritis Rheum. 2003. Vol. 48. № 4. P. 917–926.
7. Клиппел Дж.Х., Стоун Дж.Х., Крофффорд Л.Дж. и др. Ревматические заболевания. Т. 2. Заболевания костей и суставов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
8. Carbonell J., Cobo T., Balsa A. et al. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry // Rheumatology (Oxford). 2008. Vol. 47. № 7. P. 1088–1092.
9. Krams T., Ruysen-Witrand A., Nigon D. et al. Effect of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort // Joint Bone Spine. 2016. Vol. 83. № 5. P. 511–515.
10. Pease C.T., Bhakta B.B., Devlin J., Emery P. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?: a prospective study of outcome and prognostic factors // Rheumatology (Oxford). 1999. Vol. 38. № 3. P. 228–234.
11. Van der Heijde D.M., van Riel P.L., van Leeuwen M.A. et al. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective followup study of early rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 1991. Vol. 18. № 9. P. 1285–1289.
12. Chen D.Y., Hsieh T.Y., Chen Y.M. et al. Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a comparison with younger-onset disease // Gerontology. 2009. Vol. 55. № 3. P. 250–258.
13. Makinodan T., Kay M.M. Age influence on the immune system // Adv. Immunol. 1980. Vol. 29. P. 287–330.
14. Kavanaugh A.F. Rheumatoid arthritis in the elderly: is it a different disease? // Am. J. Med. 1997. Vol. 103. № 6A. P. 40S–48S.
15. Kobak S., Bes C. An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2018. Vol. 10. № 1. P. 3–11.
16. Сатыбалдыев А.М. Ревматоидный артрит у пожилых // Consilium Medicum. 2007. № 12. С. 85–92.
17. Glennäs A., Kvien T.K., Andrup O. et al. Recent onset arthritis in the elderly: a 5 year longitudinal observational study // J. Rheumatol. 2000. Vol. 27. № 1. P. 101–108.
18. McCarty D.J., O'Duffy J.D., Pearson L., Hunter J.B. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE syndrome // JAMA. 1985. Vol. 254. № 19. P. 2763–2767.

19. Innala L., Berglin E., Möller B. et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study // *Arthritis Res. Ther.* 2014. Vol. 16. № 2. P. R94.
20. Oka M., Kyttilä J. Rheumatoid arthritis with the onset in old age // *Acta Rheumatol. Scand.* 1957. Vol. 3. № 3. P. 249–258.
21. Ehrlich G.E., Katz W.A., Cohen S.H. Rheumatoid arthritis in the aged // *Geriatrics.* 1970. Vol. 25. № 2. P. 103–113.
22. Corrigan A.B., Robinson R.G., Terenty T.R. et al. Benign rheumatoid arthritis of the aged // *Br. Med. J.* 1974. Vol. 1. № 5905. P. 444–446.
23. Tan T.C., Gao X., Thong B.Y. et al. Comparison of elderly- and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort // *Int. J. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 20. № 6. P. 737–745.
24. Murata K., Ito H., Hashimoto M. et al. Elderly onset of early rheumatoid arthritis is a risk factor for bone erosions, refractory to treatment: KURAMA cohort // *Int. J. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 22. № 6. P. 1084–1093.
25. Kay J., Calabrese L. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford).* 2004. Vol. 43. Suppl. 3. P. iii2–iii9.
26. Zwerina J., Redlich K., Polzer K. et al. TNF-induced structural joint damage is mediated by IL-1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104. № 28. P. 11742–11747.
27. Lorenzo J., Horowitz M., Choi Y. et al. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system // *Endocr. Rev.* 2008. Vol. 29. № 4. P. 403–440.
28. Kwan Tat S., Padrines M., Théoleyre S. et al. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004. Vol. 15. № 1. P. 49–60.
29. Scheidt-Nave C., Bismar H., Leidig-Bruckner G. et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. № 5. P. 2032–2042.
30. Punzi L., Bertazzolo N., Pianon M. et al. Synovial fluid levels of proinflammatory interleukins and their interrelationships in elderly vs younger onset rheumatoid arthritis // *Aging (Milano).* 1996. Vol. 8. № 4. P. 277–281.
31. Calvo-Alén J., Corrales A., Sánchez-Andrada S. et al. Outcome of late-onset rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* 2005. Vol. 24. № 5. P. 485–489.
32. Mueller R.B., Kaegi T., Finckh A. et al. Is radiographic progression of late-onset rheumatoid arthritis different from young-onset rheumatoid arthritis? Results from the Swiss prospective observational cohort // *Rheumatology (Oxford).* 2014. Vol. 53. № 4. P. 671–677.
33. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S. et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2014. Vol. 25. № 10. P. 2359–2381.
34. Arai K., Hanyu T., Sugitani H. et al. Risk factors for vertebral fracture in menopausal or postmenopausal Japanese women with rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study // *J. Bone Miner. Metab.* 2006. Vol. 24. № 2. P. 118–124.
35. Сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2019» / под ред. В.И. Мазурова, Е.А. Трофимова. СПб.: Человек и его здоровье, 2019.
36. Ochi K., Inoue E., Furuya T. Ten-year incidences of self-reported non-vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: discrepancy between disease activity control and the incidence of non-vertebral fracture // *Osteoporos. Int.* 2015. Vol. 26. № 3. P. 961–968.
37. El Maghraoui A., Rezqi A., Mounach A. et al. Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment // *Rheumatology (Oxford).* 2010. Vol. 49. № 7. P. 1303–1310.
38. Vis M., Haavardsholm E.A., Boyesen P. et al. High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTRAL cohort study: a 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis // *Osteoporos. Int.* 2011. Vol. 22. № 9. P. 2413–2419.
39. Kim D., Cho S.K., Choi C.B. et al. Incidence and risk factors of fractures in patients with rheumatoid arthritis: an Asian prospective cohort study // *Rheumatol. Int.* 2016. Vol. 36. № 9. P. 1205–1214.
40. Furuya T., Inoue E., Hosoi T. et al. Risk factors associated with the occurrence of hip fracture in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study // *Osteoporos. Int.* 2013. Vol. 24. № 4. P. 1257–1265.

Late Onset of Rheumatoid Arthritis in the Elderly: Features of the Disease Course

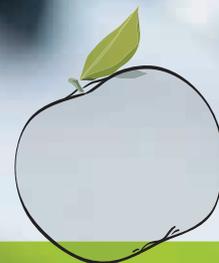
P.O. Kozhevnikova, I.S. Dydykina, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Polina O. Kozhevnikova, Pko31@list.ru

Analyzed the prevalence of rheumatoid arthritis taking into account gender differences, as well as clinical variants of its course in the elderly. In particular, in patients with late onset of rheumatoid arthritis in the elderly, there noticed the comparable or higher disease activity, the rate of x-ray progression compared to persons with early onset of pathology. The frequency of osteoporotic fractures in this population is significantly higher than in the general population, which is conditioned by the peculiarities of rheumatoid arthritis course, age-related features of bone tissue, therapy, and as well the presence of multi-morbidity.

Key words: rheumatoid arthritis, late onset, old age, features of the course



09/12/19

XIV ШКОЛА ЭНДОКРИНОЛОГИИ
А.М. МКРТУМЯНА

ОБЩИМИ УСИЛИЯМИ И МНОГОФАКТОРНЫМ ПОДХОДОМ В БОРЬБЕ ПРОТИВ ДИАБЕТА

Научный руководитель

Ашот Мусаелович Мкртумян,
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России,
заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного
факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России

13.00–18.00

Москва, посольство Беларуси,
Марсейка, 17/6, стр. 3

МЕДЗНАНИЯ⁺

127051, Россия, Москва, Большой Каретный пер., д. 7 +7 495 699 14 65 www.medq.ru
+7 495 699 81 84 info@medq.ru



Как остановить прогрессирование структурных изменений при анкилозирующем спондилите

Д.Е. Каратеев, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Для цитирования: Каратеев Д.Е. Как остановить прогрессирование структурных изменений при анкилозирующем спондилите // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 40. С. 26–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-40-26-34

Анкилозирующий спондилит (АС), или болезнь Бехтерева, характеризуется такими ключевыми патологическими признаками, как развитие энтезитов, сакроилеита и спондилита с образованием новой костной ткани с возможным развитием костного анкилоза. Рентгенологическое прогрессирование поражения позвоночника и активность заболевания признаны двумя основными детерминантами нарушения подвижности позвоночника и функционального статуса при АС. Общепринятая методика оценки рентгенологического прогрессирования пролиферативных изменений – модифицированный Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS). Однако есть ряд методических сложностей при оценке прогрессирования при АС, таких как необходимость длительного (не менее двух лет) наблюдения и разные темпы остеопролиферации в разных отделах позвоночника и у разных пациентов.

Объективная оценка рентгенологического прогрессирования и его предотвращение являются важными практическими задачами. В настоящее время в отношении последнего выдвинуто предположение о существовании «окна возможностей».

В статье рассматривается влияние на рентгенологическое прогрессирование АС нестероидных противовоспалительных и биологических противоревматических препаратов, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и интерлейкина 17А (ИЛ-17А).

Структурно-модифицирующее действие ингибиторов ФНО-альфа доказано в ряде рандомизированных и наблюдательных исследований с большим объемом клинического материала, включая массивные когорты больных. Аналогичный эффект продемонстрировали ингибиторы ИЛ-17А, хотя клинический материал был менее обширен.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, рентгенологическое прогрессирование, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, ингибиторы интерлейкина 17А

Анкилозирующий спондилит (АС), или болезнь Бехтерева, – хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии с первичным поражением осевого скелета – крестцово-подвздошных суставов (КПС) и вышележащих отделов позвоночника, начинающееся в большинстве случаев в возрасте до 45 лет

и ассоциированное с антигеном класса I комплекса гистосовместимости HLA-B27 (определяется в 80–90% случаев) [1]. Проявлениями АС могут быть периферический артрит и энтезит, а также передний увеит, псориаз и воспалительное заболевание кишечника [2]. По разным оценкам, распространенность АС составля-

ет от 0,1 до 1,4% [3]. Заболевание характеризуется активным воспалением в КПС и позвоночнике, которое сопровождается болью и скованностью, на структурном уровне – избыточным образованием новой костной ткани, что приводит к развитию синдесмофитов и анкилоза. Поздними последствиями патологического процесса



являются анкилоз КПС и «бамбукообразный» позвоночник. Как следствие, значительные функциональные нарушения. Не случайно патология признана значимой социально-экономической проблемой [4, 5].

Особенности структурного прогрессирования

Для АС характерны такие ключевые патологические признаки, как развитие энтезитов, сакроилеита и спондилита с образованием новой костной ткани и, возможно, костного анкилоза [6]. Поэтому структурное повреждение при АС отличается от структурного повреждения при ревматоидном артрите (РА). В последнем случае процессы остеопролиферации отсутствуют или выражены слабо и преобладает деструкция хряща и костной ткани, сопровождающаяся потерей костной массы и развитием типичных эрозий костей [7, 8]. При этом именно на модели РА можно продемонстрировать значение структурного прогрессирования для определения тяжести состояния независимо от активности болезни [8]. Скорость прогрессирования, с одной стороны, общепризнанный фактор для оценки прогноза [9], с другой – способ верификации эффекта базисных синтетических или биологических противоревматических препаратов в отношении замедления рентгенологического прогрессирования патологии [8]. Эрозивный процесс считается отличительной чертой РА – наблюдается практически у 98% больных [10]. Для оценки прогрессирования заболевания, отражающего кумулятивный ущерб с течением времени, наиболее предпочтительным методом визуализации остается рентгенография [11]. Достоверные рентгенологические изменения рассматриваются как признак необратимого повреждения тканей сустава [10]. Структурное прогрессирование ассоциируется с ухудшением функциональных возможностей больного [12],

хотя становится определяющим только на относительно поздних стадиях болезни [13, 14]. Несомненно, быстрое структурное прогрессирование сопровождается выраженной потерей функции [15], а его замедление приводит к более благоприятному функциональному исходу [16–18].

Закономерности, изученные на модели РА, в значительной степени справедливы в отношении АС, несмотря на то что основной патологический процесс при АС (osteoproliferация) в определенной степени противоположен таковому при РА (образование эрозий). Новообразование костной ткани в позвоночнике, в частности появление синдесмофитов между телами позвонков на рентгенограммах, расценивается как признак рентгенографического прогрессирования воспалительного поражения позвоночника [19]. В ряде работ показано, что рентгенологическое прогрессирование и активность заболевания являются двумя основными детерминантами нарушения подвижности позвоночника и функционального статуса при АС [5, 20], так же как при РА. Сохранение высокой воспалительной активности АС ассоциируется с выраженным рентгенологическим прогрессированием. Так, по данным 12-летнего наблюдения 184 больных АС в рамках международной когорты OASIS [21], при оценке активности болезни с помощью Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) [22] и прогрессирования рентгенологических изменений в позвоночнике с помощью модифицированного Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) [23] установлено, что повышение ASDAS на 1 балл приводило к повышению mSASSS на 0,72 балла за два года. У пациентов с очень высокой активностью АС (ASDAS > 3,5 балла) по сравнению с пациентами с неактивным АС (ASDAS < 1,3 балла) за указанный период отмечалось более быстрое (на 2,31 балла

по mSASSS) прогрессирование патологического процесса. Похожие результаты были получены в ходе двухлетнего наблюдения германской когорты спондилоартрита GESPIC [24]: персистенция высокого уровня активности болезни по ASDAS была связана с ускоренным рентгенологическим прогрессированием изменений в позвоночнике. Полученные данные имеют принципиально важное значение для оценки стратегии лечения, поскольку обосновывают применение лекарственных средств, активно подавляющих воспалительный процесс, таких как структурно-модифицирующие препараты, опять же по аналогии с базисными препаратами при РА.

Вопрос о структурно-модифицирующем действии разных групп препаратов при АС более сложен, чем при РА, в первую очередь из-за ряда объективных методических проблем. В данной статье мы фокусируем внимание на рентгенологическом прогрессировании, поскольку именно эта методика оценивает необратимые процессы в структуре костной ткани. Известно, что при АС поражение разных отделов позвоночника (КПС, поясничного, грудного и шейного) может идти разными темпами. Методики оценки рентгенологического прогрессирования в позвоночнике многочисленны и сложны в отличие от методик оценки рентгенологического прогрессирования в периферических суставах [25–27]. Пролиферативные изменения костной ткани нарастают более медленно, чем эрозивный процесс, в связи с чем прогрессирование АС целесообразно оценивать не менее чем за два или более лет наблюдения [28]. Тем не менее внедрение таких методик, как mSASSS [27, 29], и проведение исследований продолжительностью четыре-пять лет позволят сформировать обоснованное мнение в отношении способности лекарственной терапии влиять на прогрессирование АС.



Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) традиционно широко применяются в качестве первой линии терапии АС [30, 31]. Помимо симптоматического эффекта они обладают антипролиферативным. Среди механизмов последнего действие циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) на функцию остеобластов и остеокластов, активацию неоангиогенеза под воздействием ЦОГ-2, в связи с чем ингибирование ЦОГ-2 с помощью НПВП может компенсировать эти процессы [32–34]. Способность НПВП тормозить рентгенологическое прогрессирование при АС была доказана в нескольких исследованиях [27, 35, 36], хотя лишь одно из них было крупным рандомизированным клиническим исследованием [35]. В частности, А. Wanders и соавт. (2005) в ходе двухлетнего наблюдения 215 больных АС установили, что постоянный прием НПВП достоверно эффективнее в отношении рентгенологического прогрессирования, чем прием «по требованию», хотя по клинической эффективности оба режима терапии существенно не различались [35]. Согласно данным Кокрановского обзора, опубликованного в 2015 г. [37], постоянное применение НПВП может уменьшать рентгенологическое прогрессирование. Однако этот вывод базировался на единичных наблюдениях. Кроме того, авторы указали, что он требует подтверждения. Результаты более позднего многоцентрового рандомизированного клинического исследования ENRADAS [38] оказались противоположными. В течение двух лет пациенты получали только НПВП в постоянном режиме в достаточной высокой дозе (диклофенак 150 мг/сут) или в режиме «по требованию». В группе постоянного приема НПВП наблюдалось более выраженное прогрессирование

заболевания по mSASSS, в том числе при анализе по подгруппам, в частности у пациентов с высоким С-реактивным белком или синдесмофитами на момент включения в исследование. В российском открытом исследовании [39] на небольшой когорте пациентов (68 больных) продемонстрировано, что в группе постоянного приема НПВП в отличие от группы применения НПВП «по требованию» за два года наблюдения рентгенологическая стадия сакроилеита не повысилась. Однако частота случаев обнаружения активного воспаления в КПС по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) не различалась.

Таким образом, данные о влиянии НПВП на рентгенологическое прогрессирование АС противоречивы. Вероятно, этот вопрос будет решен после получения финальных результатов текущих исследований, в том числе разрабатываемых ситуацией совместного применения НПВП и биологических препаратов [40].

Влияние генно-инженерных биологических препаратов

Большие надежды на улучшение контроля над структурным прогрессированием АС были связаны с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) – сначала ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) инфликсимабом, этанерцептом, адалимумабом, голимумабом, цертолизумабом пэголом, затем ингибиторами интерлейкина 17А (ИЛ-17А). В настоящее время среди ингибиторов ИЛ-17А активно применяется секукинумаб. Наибольший опыт применения ГИБП при АС накоплен в отношении ингибиторов ФНО-альфа. Значительное количество клинических исследований подтвердили выраженный клинический эффект этой группы препаратов, а именно быстрое купирование боли, скованности и воспалительной активности у больных АС, резистентных к НПВП и другим

синтетическим препаратам (сульфасалазину, метотрексату и др.). В большинстве клинических рекомендаций именно ингибиторы ФНО-альфа наряду с НПВП представлены как препараты выбора при поражении аксиального скелета [31, 41]. Однако результаты первых работ по оценке их структурно-модифицирующего действия были разочаровывающими. Это способствовало формированию мнения, что ингибиторы ФНО-альфа практически не влияют на рентгенологическое прогрессирование (образование новой кости) заболевания как минимум в течение первых двух – четырех лет терапии [41]. В значительной степени это было обусловлено тем, что ранние продленные открытые исследования у пациентов, закончивших участие в протоколах фазы III клинических испытаний, не показали достоверных различий с контролем. Аналогичная информация была представлена в отношении инфликсимаба [42], этанерцепта [43], адалимумаба [44], голимумаба [45]. Эти результаты противоречат данным о выраженном противовоспалительном действии ингибиторов ФНО-альфа при АС (быстрое подавление симптомов и снижение острофазовых лабораторных показателей) и структурно-модифицирующем действии при РА, а также о снижении выраженности активного воспаления в КПС и других отделах позвоночника по данным МРТ [46–50]. При этом в ряде случаев на тех же самых группах пациен-

тов. Одной из причин может быть то, что в этих рентгенологических исследованиях использовался исторический контроль – данные продленной фазы клинического исследования сравнивали с данными отдельно набранной когорты больных (непрямое сравнение) [51], что является методологической слабостью. Существует мнение, что рентгенологическое прогрессирование не может быть универсальным критерием оценки результатов лечения АС,



поскольку оно происходит медленно и может быть применимо только к подгруппе пациентов с плохими прогностическими факторами [52].

Другое объяснение базируется на представлении о воспалительном повреждении костной ткани позвоночника как факторе, стимулирующем избыточную репарацию кости. Несмотря на хроническое воспаление, которое ассоциируется с утратой трабекулярной кости у пациентов с АС, получены доказательства повышения образования кости в периостальном отделе. Это отличается от того, что происходит при РА. При АС начальная фаза резорбции кости может действовать как фактор стресса, который ведет к формированию костной ткани в глубоких эндохондральных слоях вслед за реакцией надкостницы. Данный процесс является основой для формирования остеофитов, в дальнейшем – синдесмофитов и костного анкилоза [51]. Выдвинута гипотеза, что при АС остеопролиферация с ростом остеофитов развивается на фоне воспалительного повреждения костной ткани позвонков в определенные сроки [53]. Поэтому раннее назначение высокоактивной противовоспалительной терапии может затормозить костную пролиферацию, а подавление воспаления на поздних стадиях, наоборот, усилить ее.

Таким образом, при АС существует «окно возможности» для воздействия на структурное прогрессирование [54]. Это позволяет предположить, что назначение ингибиторов ФНО-альфа на ранних стадиях, когда еще не сформировались очаги хронического воспаления, способно предотвратить структурные изменения и рост синдесмофитов [41]. Данная гипотеза подтверждена динамикой МРТ-признаков и рентгенологических изменений. В настоящее время получены убедительные данные ее правомочности [54, 55]. Так, систематический обзор 15 публикаций из девяти когорт больных АС, получавших тера-

пию ингибиторами ФНО-альфа, опубликованный в 2016 г. [56], показал, что раннее начало такой терапии может замедлить рентгенологическое прогрессирование АС. Однако на поздней стадии болезни ингибиторы ФНО-альфа могут утратить преимущество в отношении замедления образования новой кости.

Альтернативные возможности воздействовать на рентгенологическое прогрессирование АС появились с внедрением в клиническую практику ингибиторов ИЛ-17А. Поскольку воспалительное повреждение надкостницы и костной ткани, ведущее к остеопролиферации, особенно выражено в области энтезисов, развитие энтезита рассматривается многими исследователями как чрезвычайно важный этап формирования остеофитов (доказано при сопоставлении данных ультразвукового исследования и рентгенографии) [57]. Важная роль отводится гиперпродукции ИЛ-17А. Это эффекторный цитокин, который следует рассматривать в контексте локальной микросреды. Он действует синергетически или аддитивно с другими провоспалительными цитокинами, включая ФНО [58]. Поэтому применение ингибиторов ИЛ-17А также является теоретически обоснованным методом предотвращения структурного прогрессирования при спондилоартритах [59].

За последние несколько лет опубликованы результаты значительного количества крупных исследований, продемонстрировавших структурно-модифицирующее действие ГИБП при АС (таблица) [60–66]. В силу необходимости проведения очень длительных наблюдений (минимум два года) для оценки рентгенологического прогрессирования все эти работы основывались на результатах наблюдательных исследований либо открытых фаз продленных рандомизированных клинических исследований. Поскольку дать оценку эффективности препаратов относительно замедления рентгенологического прогрессирования в ходе прямого сравнительного плацебо-

контролируемого исследования в течение срока, достаточного для достоверного выявления изменений (от двух до пяти лет), сложно по этическим причинам, проведение таковой в ближайшем будущем маловероятно.

Швейцарская когорта АС (SCQM) [60] включала 432 пациента (80,6% HLA-B27-позитивных). За ними наблюдали около десяти лет. Каждые два года больные проходили рентгенологическое обследование. В когорте было 65,7% мужчин, средний возраст исходно – 40,3 года, длительность болезни – 13,8 года. Синдесмофиты выявлены в 34,3% случаев. 83,9% больных получали НПВП, 43,1% – ингибиторы ФНО-альфа. При многопараметрическом анализе лечение ингибиторами ФНО-альфа ассоциировалось с уменьшением вероятности рентгенологического прогрессирования в течение очередного двухлетнего интервала на 50% ($p = 0,02$) в отличие от терапии без ингибиторов ФНО-альфа. На их действие не влияла дополнительная коррективка по активности болезни (ASDAS) перед началом лечения. Применение ингибиторов ФНО-альфа свыше четырех лет сопровождалось менее выраженным рентгенологическим прогрессированием, чем при менее продолжительном.

Канадско-американская когорта больных АС [61] включала 334 пациентов, из них 76,7% мужчин. Средний возраст – $40,7 \pm 13,8$ года, длительность болезни – $16,4 \pm 12,8$ года. HLA-B27-позитивных – 83,4%. 201 (60%) больной получал ингибиторы ФНО-альфа. Период наблюдения в среднем составил $2,87 \pm 1,17$ года (от полутора до девяти лет). Лечение ингибиторами ФНО-альфа ассоциировалось с 50%-ным снижением шансов прогрессирования ($p = 0,02$). У пациентов, которым ингибиторы ФНО-альфа назначали с задержкой более десяти лет, вероятность прогрессирования была более высокой, чем у тех, кто начал лечение ими ранее. В продленной открытой фазе исследования MEASURE 1 [62] участвовали 274 больных АС, получав-



Наиболее значимые исследования по оценке влияния ГИВП на структурное (рентгенологическое) прогрессирование при АС

Название исследования/ автор	Характер исследования	Исследуемые препараты и препараты сравнения	Количество больных, длительность наблюдения	Основные результаты
SCQM [60]	Наблюдательное исследование (когорта)	Ингибиторы ФНО-альфа против НПВП	432 больных, от двух до десяти лет	Лечение ингибиторами ФНО-альфа в отличие от отсутствия такового ассоциировалось с уменьшением вероятности рентгенологического прогрессирования на 50% в течение двух лет ($p = 0,02$). Применение ингибиторов ФНО-альфа более четырех лет сопровождалось менее выраженным рентгенологическим прогрессированием по сравнению с менее длительным лечением
N. Haroon и соавт. [61]	Наблюдательное исследование (когорта)	Ингибиторы ФНО-альфа против лечения без применения таковых	334 больных, от полутора до девяти лет	Лечение ингибиторами ФНО-альфа было связано с 50%-ным снижением шансов прогрессирования ($p = 0,02$). У пациентов, которым ингибиторы ФНО-альфа назначали с задержкой более десяти лет от начала терапии, вероятность прогрессирования была выше, чем у тех, кто начал получать их ранее
MEASURE 1 [62]	Открытая фаза рандомизированного клинического исследования	Секукинумаб 150 и 75 мг/ мес подкожно	274 больных, два года	Отсутствие рентгенологического прогрессирования у 79% больных в течение двух лет
EMBARK/DESIR [63]	Сравнение результатов рандомизированных клинических исследований и когортного исследования	Этанерцепт 50 мг/нед подкожно против НПВП	162 больных (EMBARK) плюс 193 больных (DESIR), два года	Количество больных с рентгенологическим прогрессированием КПС было достоверно ниже в группе, получавшей этанерцепт
H. Jeong и соавт. [64]	Наблюдательное исследование (когорта)	Ингибиторы ФНО-альфа, более раннее и более позднее назначение	151 больной, два года	Более позднее начало применения ингибиторов ФНО-альфа было связано с рентгенологическим прогрессированием
GLAS [65]	Наблюдательное исследование (когорта)	Ингибиторы ФНО-альфа	210 больных, от двух до восьми лет	Многoletнее применение ингибиторов ФНО-альфа замедляло рентгенологическое прогрессирование
RAPID-axSpA [66]	Открытая фаза рандомизированного клинического исследования	Цертолизумаба пэгол 200–400 мг подкожно	113 пациентов с АС, 83 больных нр-СпА, четыре года	Отсутствие рентгенологического прогрессирования у 80,6% больных АС и 97,5% больных нр-СпА



ших разные дозы секукинумаба. Отсутствие рентгенологического прогрессирования (изменение индекса mSASSS относительно исходного менее двух баллов) отмечено у 79% пациентов.

Следует принять во внимание важные исходные характеристики пациентов исследования MEASURE 1: меньшая длительность заболевания (около семи лет), а также меньшая тяжесть рентгенологических изменений (mSASSS ~ 10) по сравнению с популяцией в базовых исследованиях с ингибиторами ФНО-альфа (10–11 лет и mSASSS ~ 16–20 соответственно).

Еще в одном недавно опубликованном исследовании [63] сравнивали результаты рандомизированного клинического исследования EMBARK (пациенты получали ингибитор ФНО-альфа этанерцепт) и когортного исследования DESIR (пациенты с АС преимущественно находились на терапии НПВП). Суммарно в исследование было включено 355 больных. Период наблюдения составил два года. Рентгенологическое прогрессирование в КПС оценивалось с помощью модифицированных Нью-Йоркских критериев АС (mNY). Установлено, что за два года изменения на рентгенограммах были незначительными, при этом в основной группе наблюдалось улучшение, в контрольной – ухудшение (различия достоверны, $p = 0,008$). Доля больных с рентгенологическим прогрессированием АС была достоверно меньше в группе этанерцепта.

В южнокорейской когорте больных АС [64] ингибитор ФНО-

альфа получал 151 пациент. Средняя продолжительность болезни к моменту назначения препарата составляла 84 месяца. Позднее начало применения ингибитора ФНО-альфа было связано с рентгенологическим прогрессированием. Авторы сделали вывод, что раннее и долгосрочное применение ингибитора ФНО-альфа, по-видимому, уменьшает рентгенологическое прогрессирование у пациентов с АС.

В рамках когортного исследования GLAS 210 больных АС получали лечение ингибиторами ФНО-альфа (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб). Длительность наблюдения – до восьми лет [65]. Исходно среди них было 69% мужчин, 78% HLA-B27-позитивных. Средний возраст – $41,6 \pm 11,5$ года, длительность болезни – 14 лет. Синдесмофиты выявлены у 54% пациентов. Темпы прогрессирования рентгенологических изменений в позвоночнике по mSASSS снизились с 2,3 балла в первые два года до 0,8 балла в период с шести до восьми лет. Полученные результаты позволили сделать вывод, что многолетнее применение ингибиторов ФНО-альфа замедляет рентгенологическое прогрессирование АС.

В открытой фазе рандомизированного клинического исследования RAPID-axSpA [66] пациенты с АС и нерентгенологическим спондилоартритом (нр-СПА) получали ингибитор ФНО-альфа цертолизумаба пэгол в разных режимах дозирования до 204 недель (четырёх лет). У 80,6% больных АС и 97,5% больных нр-СПА

не зафиксировано рентгенологического прогрессирования (изменение индекса mSASSS относительно исходного менее двух баллов) за четыре года.

Суммируя данные таблицы, можно заключить, что структурно-модифицирующее действие ингибиторов ФНО-альфа доказано большим объемом клинического материала, включая массивные когорты больных. Тот же вывод можно сделать в отношении ингибиторов ИЛ-17А, хотя клинический материал, который поддерживает это утверждение, менее обширен. В настоящее время биологическая терапия имеет максимальный уровень доказательности в отношении модификации течения заболевания, включая структурные изменения [67]. Тщательное наблюдение пациентов с оценкой активности болезни и стратификация больных по скорости прогрессирования структурных нарушений по результатам инструментальных исследований с более ранним назначением ГИБП могут быть целесообразными для предотвращения структурных изменений [67]. Раннее назначение ингибиторов ФНО-альфа при активном АС и нр-СПА способно замедлить и фактически остановить прогрессирование сакроилеита и развитие остеофитов в позвоночнике. Долговременное (четыре года и более) непрерывное применение ингибиторов ФНО-альфа позволяет значительно замедлить прогрессирование структурных изменений в позвоночнике, даже у больных с длительно протекающим заболеванием и синдесмофитами. ☺

Литература

1. Braun J., Sieper J. Ankylosing spondylitis // Lancet. 2007. Vol. 369. № 9570. P. 1379–1390.
2. De Winter J.J., van Mens L.J., van der Heijde D. et al. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis // Arthritis Res. Ther. 2016. Vol. 18. ID 196.
3. Sieper J., Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis // Lancet. 2017. Vol. 390. № 10089. P. 73–84.
4. Feldtkeller E., Bruckel J., Khan M.A. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups // Curr. Opin. Rheumatol. 2000. Vol. 12. № 4. P. 239–247.
5. Landewé R., Dougados M., Mielants H. et al. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. № 6. P. 863–867.
6. Appel H., Sieper J. Spondyloarthritis at the crossroads of imaging, pathology, and structural damage in the era of biologics // Curr. Rheumatol. Rep. 2008. Vol. 10. № 5. P. 356–363.



7. Harre U., Schett G. Cellular and molecular pathways of structural damage in rheumatoid arthritis // *Semin. Immunopathol.* 2017. Vol. 39. № 4. P. 355–363.
8. Ørnberg L.M. Structural joint damage and hand bone loss in patients with rheumatoid arthritis // *Dan. Med. J.* 2018. Vol. 65. № 3. P. B5452.
9. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 6. P. 960–977.
10. Amaya-Amaya J., Calixto O.J., Saade-Lemus S. et al. Does non-erosive rheumatoid arthritis exist? A cross-sectional analysis and a systematic literature review // *Semin. Arthritis Rheum.* 2015. Vol. 44. № 5. P. 489–498.
11. Salaffi F., Carotti M., Beci G. et al. Radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis // *Radiol. Med.* 2019. Vol. 124. № 11. P. 1071–1086.
12. Bombardier C., Barbieri M., Parthan A. et al. The relationship between joint damage and functional disability in rheumatoid arthritis: a systematic review // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. № 6. P. 836–844.
13. Welsing P.M., van Gestel A.M., Swinkels H.L. et al. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2001. Vol. 44. № 9. P. 2009–2017.
14. Scott D.L., Pugner K., Kaarela K. et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford).* 2000. Vol. 39. № 2. P. 122–132.
15. Van der Heijde D., Landewe R., van Vollenhoven R. et al. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. Vol. 67. № 9. P. 1267–1270.
16. Emery P., Breedveld F.C., Hall S. et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial // *Lancet.* 2008. Vol. 372. № 9636. P. 375–382.
17. Keystone E.C., Breedveld F.C., van der Heijde D. et al. Achieving comprehensive disease control in patients with early and established rheumatoid arthritis treated with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone // *RMD Open.* 2017. Vol. 3. № 2. P. e000445.
18. Ермакова Ю.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. Рентгенологическое прогрессирование и его влияние на функциональный статус у пациентов с ранним ревматоидным артритом при 5-летнем наблюдении // *Научно-практическая ревматология.* 2015. Т. 53. № 3. С. 274–280.
19. Hartl A., Sieper J., Syrbe U. et al. Serum levels of leptin and high molecular weight adiponectin are inversely associated with radiographic spinal progression in patients with ankylosing spondylitis: results from the ENRADAS trial // *Arthritis Res. Ther.* 2017. Vol. 19. № 1. P. 140.
20. Machado P., Landewé R., Braun J. et al. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 8. P. 1465–1470.
21. Ramiro S., van der Heijde D., van Tubergen A. et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 8. P. 1455–1461.
22. Годзенко А.А., Корсакова Ю.Л., Бадюкин В.В. Методы оценки воспалительной активности и эффективности терапии при спондилоартритах // *Современная ревматология.* 2012. № 2. С. 66–76.
23. Creemers M.C., Franssen M.J., van't Hof M.A. et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. Vol. 64. № 1. P. 127–129.
24. Poddubnyy D., Protopopov M., Haibel H. et al. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERMAN SPONDYLOARTRITIS INCEPTION COHORT // *Ann. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 75. № 12. P. 2114–2118.
25. Ramiro S., van Tubergen A., Stolwijk C. et al. Scoring radiographic progression in ankylosing spondylitis: should we use the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) or the Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score (RASSS)? // *Arthritis Res. Ther.* 2013. Vol. 15. № 1. P. R14.
26. Maksymowych W.P. Controversies in conventional radiography in spondyloarthritis // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2012. Vol. 26. № 6. P. 839–852.
27. Louie G.H., Ward M.M. Measurement and treatment of radiographic progression in ankylosing spondylitis: lessons learned from observational studies and clinical trials // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014. Vol. 26. № 2. P. 145–150.
28. Van der Heijde D., Landewé R., van der Linden S. How should treatment effect on spinal radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis be measured? // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. № 7. P. 1979–1985.
29. Wanders A.J., Landewé R.B., Spoorenberg A. et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50. № 8. P. 2622–2632.
30. Годзенко А.А. Нестероидные противовоспалительные препараты: основа лечения анкилозирующего спондилита // *Современная ревматология.* 2011. № 4. С. 65–68.
31. Braun J. Axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis // *Rheumatology (Oxford).* 2018. Vol. 57. Suppl. 6. P. vi1–vi3.
32. Masi A.T., Nair K., Andonian B.J. et al. Integrative structural biomechanical concepts of ankylosing spondylitis // *Arthritis.* 2011. Vol. 2011. ID 205904.



33. Корсакова Ю.Л. Перспективы применения цекоксиба у пациентов с анкилозирующим спондилитом: влияние на замедление прогрессирования заболевания // Современная ревматология. 2012. № 3. С. 74–77.
34. Каратеев А.Е. Обладают ли нестероидные противовоспалительные препараты патогенетическим действием? // Современная ревматология. 2012. № 4. С. 13–22.
35. Wanders A., Heijde D., Landewé R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 6. P. 1756–1765.
36. Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H. et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 10. P. 1616–1622.
37. Kroon F.P., van der Burg L.R., Ramiro S. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis) and non-radiographic axial spondyloarthritis // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 7. ID CD010952.
38. Sieper J., Listing J., Poddubnyy D. et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS) // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 8. P. 1438–1443.
39. Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилеита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. № 3. С. 346–350.
40. Proft F., Mucbe B., Listing J. et al. Study protocol: COmparison of the effect of treatment with Nonsteroidal anti-inflammatory drugs added to anti-tumour necrosis factor a therapy versus anti-tumour necrosis factor a therapy alone on progression of StrUctural damage in the spine over two years in patients with ankylosing spondylitis (CONSUL) – an open-label randomized controlled multicenter trial // BMJ Open. 2017. Vol. 7. № 6. P. e014591.
41. Лапина С.А., Дубинина Т.В., Бадюкин В.В. и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов (включая анкилозирующий спондилит) // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54. № 1S. С. 75–79.
42. Van der Heijde D., Landewé R., Baraliakos X. et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 58. № 10. P. 3063–3070.
43. Van der Heijde D., Landewé R., Einstein S. et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 58. № 5. P. 1324–1331.
44. Van der Heijde D., Salonen D., Weissman B.N. et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years // Arthritis Res. Ther. 2009. Vol. 11. № 4. P. R127.
45. Braun J., Baraliakos X., Hermann K.G. et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 6. P. 1107–1113.
46. Braun J., Baraliakos X., Golder W. et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system // Arthritis Rheum. 2003. Vol. 48. № 4. P. 1126–1136.
47. Baraliakos X., Davis J., Tsuji W., Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 4. P. 1216–1223.
48. Lambert R.G., Salonen D., Rahman P. et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56. № 12. P. 4005–4014.
49. Braun J., Baraliakos X., Hermann K.G. et al. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo-controlled GO-RAISE study // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 6. P. 878–884.
50. Тюхова Е.Ю., Бочкова А.Г., Левшакова А.В. и др. Сравнительная оценка влияния ингибиторов фактора некроза опухоли альфа и нестероидных противовоспалительных препаратов на воспалительные изменения в позвоночнике по данным магнитно-резонансной томографии у больных анкилозирующим спондилитом // Научно-практическая ревматология. 2012. Т. 50. № 3. С. 49–54.
51. Schett G., Landewé R., van der Heijde D. Tumour necrosis factor blockers and structural remodelling in ankylosing spondylitis: what is reality and what is fiction? // Ann. Rheum. Dis. 2007. Vol. 66. № 6. P. 709–711.
52. Marzo-Ortega H., Gaffney K.M., Gaffney K. Defining the target: clinical aims in axial spondyloarthritis // Rheumatology (Oxford). 2018. Vol. 57. Suppl. 6. P. vi18–vi22.
53. Maksymowych W.P., Chiowchanwisawakit P., Clare T. et al. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation // Arthritis Rheum. 2009. Vol. 60. № 1. P. 93–102.
54. Maksymowych W.P., Morency N., Conner-Spady B., Lambert R.G. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification // Ann. Rheum. Dis. 2013. Vol. 72. № 1. P. 23–28.



55. Pedersen S.J., Chiowchanwisawakit P., Lambert R.G. *et al.* Resolution of inflammation following treatment of ankylosing spondylitis is associated with new bone formation // *J. Rheumatol.* 2011. Vol. 38. № 7. P. 1349–1354.
56. Zhang J.R., Liu X.J., Xu W.D., Dai S.M. Effects of tumor necrosis factor- α inhibitors on new bone formation in ankylosing spondylitis // *Joint Bone Spine.* 2016. Vol. 83. № 3. P. 257–264.
57. Ruysen-Witrand A., Jamard B., Cantagrel A. *et al.* Relationships between ultrasound enthesitis, disease activity and axial radiographic structural changes in patients with early spondyloarthritis: data from DESIR cohort // *RMD Open.* 2017. Vol. 3. № 2. P. e000482.
58. Kirkham B.W., Kavanaugh A., Reich K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis // *Immunology.* 2014. Vol. 141. № 2. P. 133–142.
59. Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K. Mechanistic rationales for targeting interleukin-17A in spondyloarthritis // *Arthritis Res. Ther.* 2017. Vol. 19. № 1. P. 51.
60. Molnar C., Scherer A., Baraliakos X. *et al.* TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort // *Ann. Rheum. Dis.* 2018. Vol. 77. № 1. P. 63–69.
61. Haroon N., Inman R.D., Learch T.J. *et al.* The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65. № 10. P. 2645–2654.
62. Braun J., Baraliakos X., Deodhar A. *et al.* Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study // *Rheumatology (Oxford).* 2019. Vol. 58. № 5. P. 859–868.
63. Dougados M., Maksymowych W.P., Landewé R.B.M. *et al.* Evaluation of the change in structural radiographic sacroiliac joint damage after 2 years of etanercept therapy (EMBARC trial) in comparison to a contemporary control cohort (DESIR cohort) in recent onset axial spondyloarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2018. Vol. 77. № 2. P. 221–227.
64. Jeong H., Eun Y.H., Kim I.Y. *et al.* Effect of tumor necrosis factor α inhibitors on spinal radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis // *Int. J. Rheum. Dis.* 2018. Vol. 21. № 5. P. 1098–1105.
65. Maas F., Arends S., Brouwer E. *et al.* Reduction in spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis patients receiving prolonged treatment with tumor necrosis factor inhibitors // *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017. Vol. 69. № 7. P. 1011–1019.
66. Van der Heijde D., Baraliakos X., Hermann K.A. *et al.* Limited radiographic progression and sustained reductions in MRI inflammation in patients with axial spondyloarthritis: 4-year imaging outcomes from the RAPID-axSpA phase III randomised trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2018. Vol. 77. № 5. P. 699–705.
67. Sari I., Haroon N. Radiographic progression in ankylosing spondylitis: from prognostication to disease modification // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2018. Vol. 20. № 12. P. 82.

How to Stop the Structural Progression in Ankylosing Spondylitis

D.E. Karateev, MD, PhD, Prof.

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Dmitry E. Karateev, dekar@inbox.ru

Ankylosing spondylitis (AS), Bechterew's disease, is characterized by such key pathological signs as the development of enthesitis, sacroiliitis and spondylitis with the formation of new bone tissue with the possible development of bone ankylosis. Radiographic progression of spinal lesions and disease activity are two main determinants of impaired spinal mobility and functional status in AS. The most common methodology for assessing the radiological progression of proliferative changes is the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) index, which has been used in many studies. At the same time, there are a number of methodological difficulties in assessing progression in AS, such as the need for long-term (at least 2 years) follow-up and different rates of osteoproliferation in different parts of the spine.

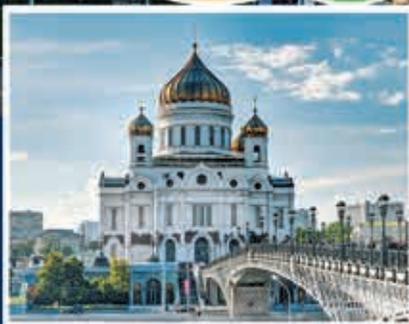
The objective assessment of progression and its prevention are important practical tasks. There is probably a 'window of opportunity' regarding our ability to stop radiological progression in AS.

The review discusses the effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and biological anti-rheumatic drugs from the groups of tumor necrosis factor alpha (TNF α) inhibitors and interleukin 17A (IL-17A) inhibitors on the radiological progression in AS based on the data of randomized and observational studies. A large number of clinical data, including massive cohorts of patients, has proved the structural effect of TNF α inhibitors. The same conclusion can be made with respect to IL-17A inhibitors, although the supporting clinical data are less extensive.

Key words: ankylosing spondylitis, radiographic progression, non-steroidal anti-inflammatory drugs, tumor necrosis factor alpha inhibitors, interleukin 17A inhibitors



Министерство здравоохранения РФ
Союз реабилитологов России



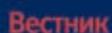
Российский конгресс с международным участием **ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА**

18–19 декабря 2019 г.

Место проведения:
здание правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36/9)

Подробная информация на сайте:
frm-congress.ru

Информационная поддержка:



Технический организатор:

ООО «МЦРК»

vasileva-icrk@mail.ru

8-495-637-68-98



Место генно-инженерных биологических и таргетных препаратов в терапии ревматоидного артрита

В.И. Мазуров, д.м.н., проф., И.Б. Беляева, д.м.н.,
Е.А. Трофимов, к.м.н., Р.Р. Самигуллина, Е.С. Мельников

Адрес для переписки: Вадим Иванович Мазуров, maz.nwgm@yandex.ru

Для цитирования: Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А. и др. Место генно-инженерных биологических и таргетных препаратов в терапии ревматоидного артрита // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 40. С. 36–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-40-36-44

Представлены основные этиологические и патогенетические факторы возникновения ревматоидного артрита, а также основные группы препаратов для его лечения. В частности, рассмотрены вопросы назначения базисных противовоспалительных препаратов и тактика применения генно-инженерных биологических и таргетных препаратов при недостаточности эффектов первых. Особое внимание уделено стратегии выбора генно-инженерных биологических и таргетных препаратов с учетом риска развития осложнений на фоне такого лечения. Кроме того, проанализированы основные показатели эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, базисная противовоспалительная терапия, генно-инженерная биологическая и таргетная терапия

Введение

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется эрозивным симметричным полиартритом, а также поражением разных органов и систем. Это наиболее часто встречающееся иммуновоспалительное заболевание суставов. Так, распространенность РА среди взрослого населения составляет 0,5–1,0%, соотношение женщин и мужчин – 3–4:1.

Пик заболеваемости приходится на 40–55 лет.

Почти 50% пациентов становятся инвалидами в первые пять лет от начала

болезни [1]. Кроме того, у таких больных повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний органов дыхания, злокачественных новообразований, инфекций, депрессии и/или тревоги [2].

Этиология РА до конца не установлена. Однако известно, что в основе патогенеза лежат дефекты Т- и В-клеточных иммунных реакций, приводящие к гиперпродукции провоспалительных цитокинов (в частности, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, интерлейкинов (ИЛ) 6, 1, 17, 12 и 23) и образованию

ревматоидных факторов (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и др., индуцирующих воспаление, деструкцию суставов, формирование ревматоидного паннуса и поражение многих висцеральных органов [3–7].

Для верификации диагноза используются классификационные критерии ревматоидного артрита Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) 2010 г. (табл. 1) [8]. Диагноз считается достоверным при шести баллах и более.

Согласно рекомендациям экспертов EULAR [9–11], пациентам с установленным РА следует незамедлительно назначать базисные противовоспалительные препараты (БПВП). К таковым относятся метотрексат, лефлуномид и др. Метотрексат признан золотым стандартом терапии. В отсутствие противопоказаний он является препаратом первой линии [12, 13].

Однако на фоне применения БПВП более чем у половины пациентов не удается удерживать контроль над заболеванием и развитием жизненно угрожающих осложнений. Это стало основанием для вклю-



чения в комплексную терапию РА генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих активность провоспалительных цитокинов и патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов [14].

Необходимо отметить, что ГИБП наряду с БПВП стали основой новой концепции EULAR – «лечение до достижения цели» («treat to target»). Применение данных препаратов позволило достичь не только ремиссии или значимого снижения активности РА, но и длительного безрецидивного течения. Показанием к назначению ГИБП является сохранение средней и высокой активности иммуновоспалительного процесса в течение шести месяцев, несмотря на использование БПВП [10, 11].

В настоящее время в зависимости от механизма действия выделяют несколько групп моноклональных антител (мАТ) [15]:

- ✓ ингибиторы ФНО-альфа (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб);
- ✓ ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб);
- ✓ анти-В-клеточные препараты (ритуксимаб);
- ✓ блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт).

Важно подчеркнуть, что последние годы быстро развивается производство биосимиляров, имеющих структурное сходство с оригинальными ГИБП.

Таблица 1. Классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR

Критерий	Количество баллов
А. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании):	
■ 1 крупный сустав	0
■ 2–10 крупных суставов	1
■ 1–3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются)	2
■ 4–10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)	3
■ > 10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	5
В. Тесты на РФ и АЦЦП (требуется как минимум один тест):	
■ отрицательные	0
■ слабо позитивные для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более чем в три раза)	2
■ высоко позитивные для РФ или АЦЦП (более чем в три раза превышают верхнюю границу нормы)	3
С. Острофазовые показатели (требуется как минимум один тест):	
■ нормальные значения СОЭ и СРБ	0
■ повышенные значения СОЭ или СРБ	1
Д. Длительность синовита:	
■ < 6 недель	0
■ ≥ 6 недель	1

Однако, прежде чем данные препараты будут выведены на фармацевтический рынок, их эффективность и безопасность должны быть оценены в многоцентровых контролируемых клинических исследованиях.

Новым препаратом в таргетной терапии РА стал тофацитиниб – блокатор сигнальных путей цитокинов через систему янус-киназ [16].

Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

Как было отмечено ранее, важную роль в патогенезе РА играет ФНО-альфа – плейотропный цитокин,

обладающий провоспалительной и иммуномодулирующей активностью [17]. Ингибиторы ФНО-альфа подразделяются на три группы:

- ✓ моноклональные АТ (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб);
- ✓ пегилированный Fab'–фрагмент мАТ (цертолизумаба пэгол);
- ✓ модифицированный ФНО-рецептор (этанерцепт).

Их характеристика представлена в табл. 2 [14].

Среди ГИБП ингибиторы ФНО-альфа являются препаратами первой линии у пациентов с РА. В подавляющем большинстве случаев

Таблица 2. Характеристика ингибиторов ФНО-альфа

Препарат	Торговые наименования	Механизм действия	Доза	Схема применения
Инфликсимаб	Ремикейд® Фламмегис®	Химерное моноклональное антитело к ФНО-альфа	Флакон с лиофилизатом для приготовления раствора, 100 мг (3 мг/кг)	Внутривенное введение на нулевой, второй и шестой неделях, затем каждые восемь недель
Адалимумаб	Хумира®	Человеческое моноклональное антитело к ФНО-альфа	Предзаполненный шприц, 40 мг	Подкожное введение один раз в две недели
Этанерцепт	Энбрел®	Растворимая гибридная белковая молекула, состоящая из ФНО-рецептора, соединенная с Fc-фрагментом IgG1 человека	Предзаполненный шприц, по 25 и 50 мг, также в форме автоинжектора (Майклик)	Подкожное введение один раз в неделю (50 мг) или два раза в неделю (25 мг)
Голимумаб	Симпони®	Человеческое моноклональное антитело к ФНО-альфа	Шприц-автоинжектор, 50 мг	Подкожное введение один раз в месяц
Цертолизумаба пэгол	Симзия®	Гуманизированное моноклональное антитело к ФНО-альфа	Предзаполненный шприц, 200 мг	Подкожное введение на нулевой, второй и четвертой неделях по 400 мг, затем один раз в две недели (200 мг) или один раз в четыре недели (400 мг)

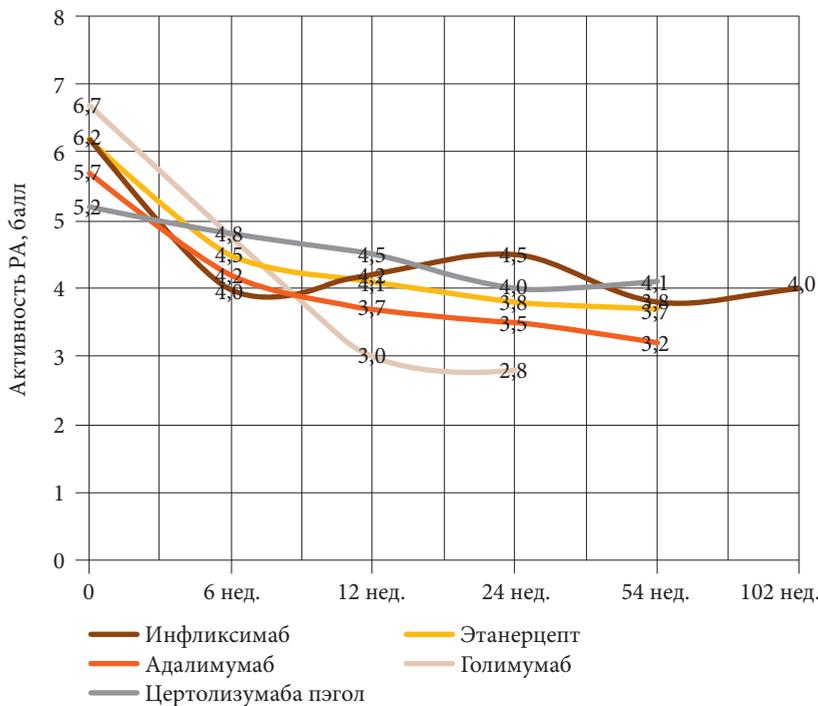
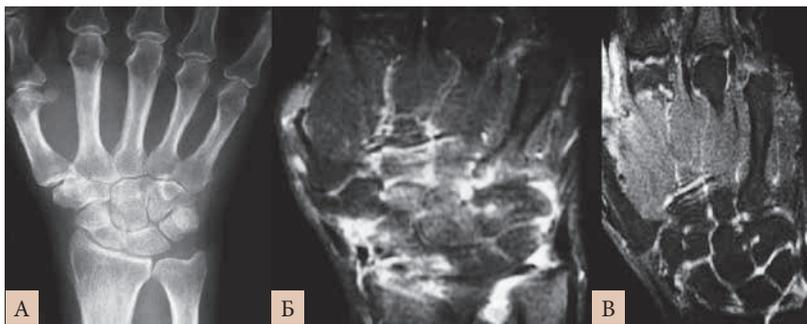


Рис. 1. Динамика активности РА по DAS 28-CRP у пациентов, получавших инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол и голимумаб в течение 102 недель



Примечание. А – рентгенограмма кисти – умеренный периартикулярный остеопороз, Б – магнитно-резонансная томография в режиме T1 с контрастным усилением – выраженное накопление контрастного вещества разрастаниями синови и участками костного мозга, В – магнитно-резонансная томография в режиме T1 с контрастным усилением через 12 месяцев терапии метотрексатом и инфликсимабом – выраженное уменьшение активности пролиферативных изменений, мелкие сформированные эрозии в зонах прикрепления связок, умеренный теносиновит сухожилия разгибателя carpi ulnaris.

Рис. 2. Пациентка А. 46 лет до и после лечения

они назначаются в комбинации с метотрексатом при недостаточной эффективности последнего, реже – в виде монотерапии при наличии противопоказаний к метотрексату [14, 18–20]. В данном случае речь идет о таких препаратах, как адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол. Эффективность лечения, как правило, оценивается в течение

12 недель. Эффект терапии доказан результатами многих клинических исследований, в том числе данными собственного регистра больных РА. Адалимумаб – болезнь-модифицирующий препарат. К его преимуществам следует отнести быстрое развитие (в среднем на четвертый-пятый день) и длительное сохранение (шесть ме-

сяцев и более) эффекта у большинства больных, хороший профиль безопасности и удобство введения [21]. Основным показанием к назначению адалимумаба при РА является предшествующая неэффективность или непереносимость БПВП, в частности метотрексата. Установлено, что эффективность адалимумаба значительно выше при небольшой длительности и исходно более высоких показателях активности заболевания (Disease Assessment Score 28 – C-reactive protein – DAS 28-CRP). При этом скорость развития и выраженность эффекта не зависят от возраста пациентов, рентгенологической стадии РА и серопозитивности. Согласно результатам исследования PREMIER, комбинированное применение адалимумаба и метотрексата превосходило монотерапию адалимумабом по ACR, DAS 28.

Прямых сравнительных рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности ингибиторов ФНО-альфа не проводилось. Данные метаанализов позволяют сделать вывод о сопоставимой их эффективности при добавлении к метотрексату – достижение ответа по ACR 20 и 50 [15]. Этот вывод подтверждается результатами собственных исследований эффективности и безопасности инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта, цертолизумаба пэгола, голимумаба при лечении больных РА в течение 102 недель (рис. 1). При рентгенологическом контроле установлено, что у 42% пациентов, получавших комбинированное лечение метотрексатом и ингибиторами ФНО-альфа, снизился темп эрозивного процесса. В отдельных случаях также отмечалось уменьшение размеров и числа эрозий (рис. 2). Для ингибиторов ФНО-альфа характерными нежелательными побочными реакциями являются повышение восприимчивости



к инфекциям, включая реактивацию туберкулеза, гистоплазмоза и гепатита В, а также развитие демиелинизирующих заболеваний, волчаночноподобного синдрома, злокачественных новообразований, тромбоэмболии и реакций гиперчувствительности [18]. Следует подчеркнуть, что на фоне такой терапии латентный туберкулез нередко протекает атипично (милиарный туберкулез, внелегочные проявления). В связи с этим у пациентов с РА как в начале, так и в ходе терапии ГИБП требуется проведение скрининга – квантиферонового теста, диаскин-теста, теста T-Spot, компьютерной томографии органов грудной клетки. Лечение ингибиторами ФНО-альфа у носителей вируса гепатита С и В должно проводиться с осторожностью и под контролем лабораторных показателей из-за риска обострения заболеваний.

При лечении генно-инженерными биологическими препаратами нередко формируются нейтрализующие антитела, что приводит к снижению эффективности такового. Чаше образуются антитела к ингибиторам ФНО, содержащим как человеческий, так и мышинный белок. Это существенно повышает их иммуногенность. Частота выявления нейтрализующих антител к ингибиторам ФНО колеблется от 7 до 53% в зависимости от принимаемой дозы [22, 23]. Согласно данным нашего регистра, у четырех пациентов, получающих в комбинации с ингибиторами ФНО метотрексат, через шесть месяцев лечения помимо снижения эффективности проводимой терапии выявляются нейтрализующие антитела в титре $125,8 \pm 10,7$. В то же время анализ литературы свидетельствует, что при лечении РА этанерцептом или адалимумабом нейтрализующие антитела обнаруживаются реже – в 5–17% случаев. Установлено, что в случае прерывания лечения ГИБП образование антител может увеличиться в два-три раза [20].

Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов

Абатацепт, представляющий собой гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена СТ4 человека, связанного с модифицированным Fc (СН2- и СН3-областями) фрагментом иммуноглобулина (Ig) G1, обладает меньшей иммуногенностью, чем ингибиторы ФНО-альфа [24]. Препарат подавляет активацию Т-лимфоцитов и, следовательно, уменьшает пролиферацию, а также продукцию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 6 и интерферона гамма). Абатацепт используется для лечения РА как в сочетании с метотрексатом или другими базисными средствами, так и в виде монотерапии. Согласно проведенным международным многоцентровым исследованиям, в частности ATTAIN и ATTEST, по эффективности и безопасности абатацепт сопоставим с ингибиторами ФНО-альфа. При РА его можно использовать как в качестве препарата первой линии, так и в качестве препарата второй линии при неэффективности ингибиторов ФНО-альфа [24]. Кроме того, согласно данным рандомизированных клинических исследований, абатацепт не

увеличивает риск туберкулеза и злокачественных новообразований.

В нашей когорте абатацепт получают 36 больных РА, 30 из которых принимают его в сочетании с метотрексатом, шесть – в виде монотерапии из-за непереносимости БПВП. К 24-й неделе лечения у пациентов достигнута низкая активность заболевания, снизились лабораторные показатели – РФ, АЦЦП, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ). Отмечалось также улучшение качества жизни, согласно значениям опросника оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire Disability Index – HAQ-DI). Положительная динамика сохранялась в течение 12 месяцев наблюдения. В данной группе пациентов серьезных нежелательных явлений не отмечено (рис. 3 и 4).

Ингибиторы рецепторов интерлейкина 6

Достаточно широко в терапии РА используют моноклональные антитела к ИЛ-6, которые обладают целым спектром провоспалительных эффектов. К препаратам этой группы относится тоцилизумаб.

Тоцилизумаб – гуманизированное mAT (IgG1), действие кото-

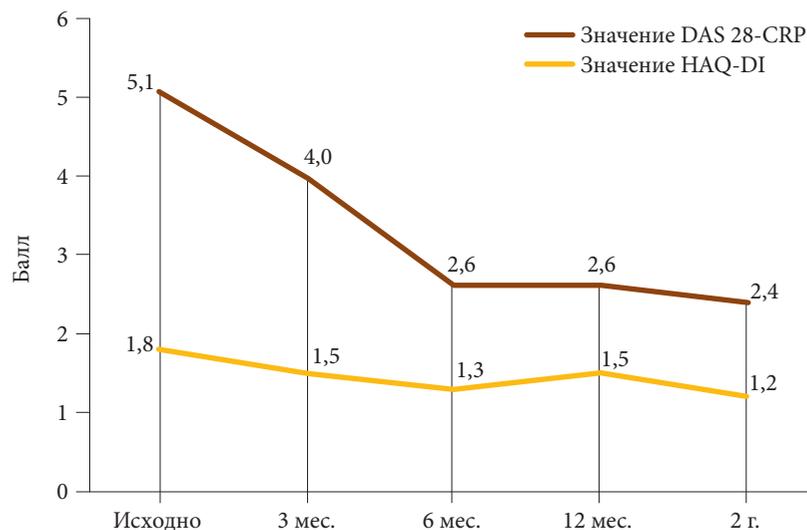


Рис. 3. Динамика активности РА по DAS 28-CRP и качества жизни по HAQ-DI на фоне лечения абатацептом в течение двух лет

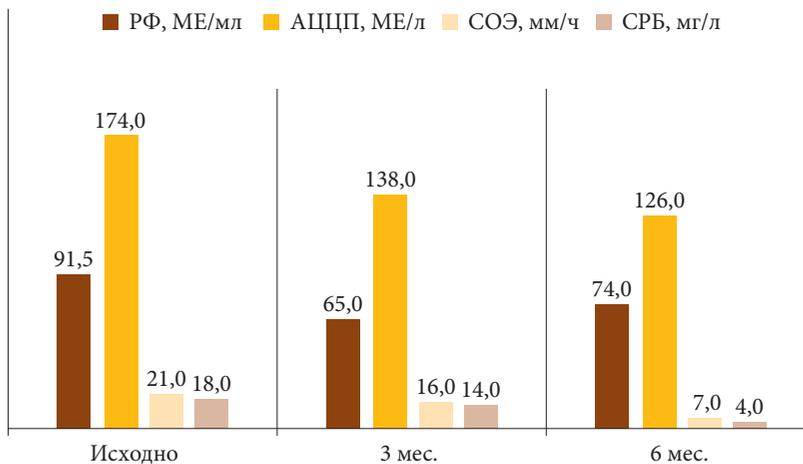


Рис. 4. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии абатацептом в течение 24 недель наблюдения

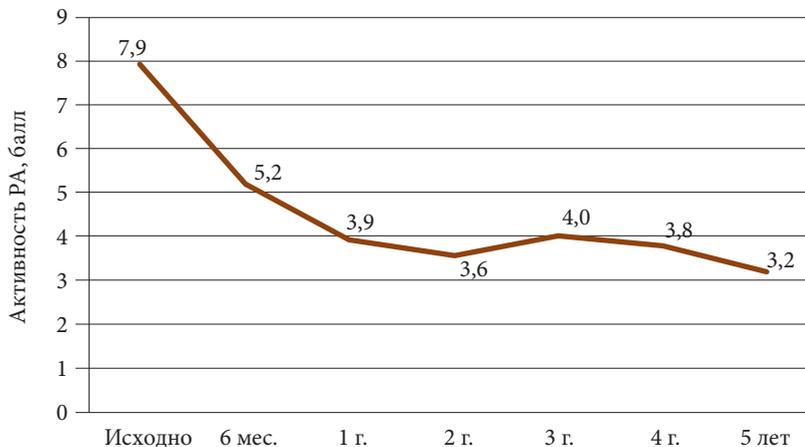


Рис. 5. Динамика активности РА по DAS 28-CRP на фоне терапии тоцилизумабом

рого направлено на мембранные и растворимые рецепторы ИЛ-6 [25].

Тоцилизумаб является препаратом выбора у пациентов с выраженным полиартикулярным поражением и значимыми системными проявлениями РА [26, 27]. Однако при назначении такого лечения необходим тщательный мониторинг липидограмм [25].

При РА ингибиторы рецепторов ИЛ-6 применяются внутривенно капельно в дозе 4 или 8 мг/кг в течение как минимум одного часа один раз в четыре недели.

При анализе данных собственного регистра больных РА отмечено, что у получавших тоцилизу-

маб в течение 24 недель значительно снизилась активность РА по DAS 28-CRP. Достигнутый на фоне лечения эффект сохранялся на протяжении пяти лет наблюдения (рис. 5).

Анти-В-клеточные препараты

Среди разнообразных нарушений иммунорегуляции, лежащих в основе развития РА, особое место занимает В-клеточное звено иммунитета, участвующее в синтезе широкого спектра органонеспецифических аутоантител. Указанный процесс инициирует иммунновоспалительный процесс в тканях суставов, который и приводит к деструкции суставов [26].

Ритуксимаб относится к препаратам, ингибирующим CD20 В-лимфоциты. Согласно результатам метаанализов, он обладает высокой эффективностью при серопозитивном по РФ и АЦЦП ревматоидном артрите [27], а также при системных проявлениях РА (васкулите, синдроме Шегрена и др.). Получены также данные о том, что достигнутый положительный эффект на фоне продолжающегося лечения РА с применением ритуксимаба сохраняется в течение семи лет (более десяти инфузий) [28].

В нашем регистре больных РА ритуксимаб получают 464. В 21% случаев он назначался в качестве препарата первой линии, в 79% – в качестве препарата следующей линии из-за неэффективности или непереносимости других групп ГИБП. Через 24 недели после первого курса лечения в обеих группах пациентов зафиксировано значимое снижение активности РА и улучшение качества жизни. Тем не менее следует отметить, что клинический эффект на фоне ритуксимаба развивается медленнее, чем на фоне терапии ингибиторами ФНО-альфа и рецепторов ИЛ-6, – через 8–16 недель после внутривенного введения [29]. В 0,6% случаев он продемонстрировал первичную неэффективность, в 2,5% – наблюдалось снижение эффективности лечения после трех-четырех циклов введения. Инфузионные реакции отмечались лишь в 2,7% случаев (рис. 6).

Для профилактики инфузионных реакций перед введением ритуксимаба рекомендуется проводить премедикацию антигистаминными препаратами в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (например, парацетамол и дифенгидрамин) или глюкокортикостероидами (250 мг метилпреднизолона внутривенно). Следует отметить, что выбор ритуксимаба сопряжен с низким риском реактивации туберкулеза. Однако



частота респираторных инфекций сопоставима с таковой на фоне применения других групп ГИБП. К факторам риска развития инфекционных осложнений при лечении ритуксимабом относятся хронические заболевания легких и снижение уровня IgG в крови.

С осторожностью ритуксимаб следует применять у носителей вируса гепатита В. Наиболее тяжелым, но крайне редким осложнением такой терапии является мультифокальная лейкоэнцефалопатия [28].

Ритуксимаб при РА назначается внутривенно капельно, 1000 мг, в первый и 15-й дни цикла, возможно снижение вводимой дозы до 500 мг, максимальная скорость инфузии – 400 мг/ч.

Блокаторы сигнальных путей клеток-мишеней через систему янус-киназ

Новыми препаратами таргетной терапии РА стали тофацитиниб и барицитиниб, блокирующие сигнальные пути клеток-мишеней через систему янус-киназ [29]. Данные препараты показаны для лечения пациентов с умеренным или тяжелым РА с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов, а также при неэффективности ингибиторов ФНО-альфа.

Тофацитиниб назначается в дозе 5 мг два раза в сутки, барицитиниб – в дозе 4 мг один раз в сутки. Они могут быть использованы как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии с метотрексатом или другими БПВП.

Высокая эффективность тофацитиниба у разных категорий больных РА была продемонстрирована в рамках контролируемых исследований, в том числе в продленных их фазах [30]. Подтверждением его эффективности при РА являются результаты исследования РЕМАРКА [10]. В таблице 3 представлена динамика показателей активности РА и функционального ин-

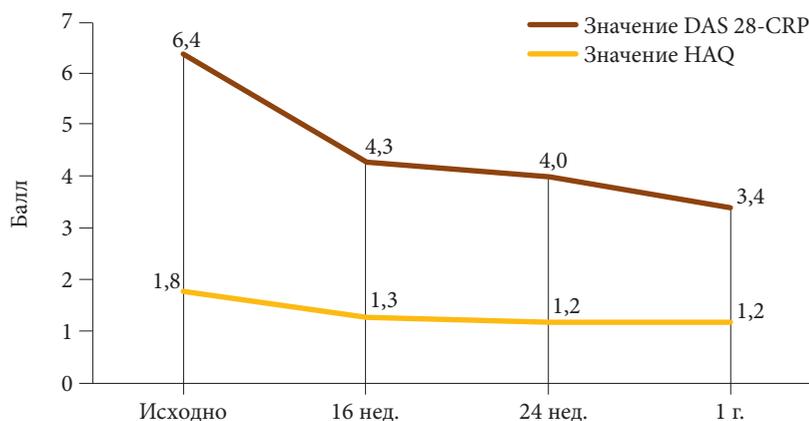


Рис. 6. Динамика активности РА по DAS 28-CRP и качества жизни по HAQ на фоне терапии ритуксимабом в течение 12 месяцев наблюдения

Таблица 3. Динамика основных показателей активности РА и функционального статуса на фоне лечения тофацитинибом

Критерий	Исходно	12 недель	54 недели	114 недель
HAQ, балл	1,645 ± 0,478	1,32 ± 0,78	1,15 ± 0,56*	0,92 ± 0,53*
СРБ, мг/л	31,51 ± 23,10	25,10 ± 11,10	19,50 ± 13,40*	7,20 ± 9,02*
DAS 28-CRP, балл	6,14 ± 1,00	4,40 ± 1,02	3,70 ± 1,00*	3,37 ± 1,29*
SDAI	35,03 ± 9,50	25,30 ± 6,50	14,90 ± 8,80*	11,87 ± 7,34*
CDAI	31,39 ± 11,18	26,90 ± 10,60	13,490 ± 9,034*	10,19 ± 6,92*

*p < 0,01 для различий с исходным параметром.

Примечание. SDAI (Simplified Disease Activity Index) – упрощенный индекс активности болезни, CDAI (Crohn's Disease Activity Index) – индекс активности болезни Крона.

декса HAQ на фоне лечения тофацитинибом [30]. Достоверное снижение этих параметров отмечалось уже к 12-й неделе наблюдения. При этом у 49% пациентов удалось достичь низкой активности заболевания. Применение тофацитиниба во второй и третьей линии фармакотерапии в комбинации со стандартными БПВП позволяет достоверно улучшить результаты лечения РА, резистентного к БПВП, а также к различным ГИБП [29].

Нежелательные реакции терапии

Наиболее полные данные о нежелательных явлениях, развивающихся на фоне применения ГИБП, представлены в Консенсусе по биологической терапии EULAR [14]. К самым частым относят инфекции. Это также подтверждают данные наших наблюдений (табл. 4). Сведения о риске развития зло-

качественных новообразований у больных РА, получавших ГИБП, противоречивы. В то же время большинство авторов отмечают, что в этой популяции риск развития лимфопролиферативных заболеваний достаточно высок [3].

Применение во время беременности

Последнее десятилетие ГИБП используют для лечения больных ревматическими заболеваниями с возрастающей частотой, что повышает важность оценки их безопасности для плода. Несмотря на широту применения, данных о безопасности ГИБП при беременности и лактации недостаточно.

Большинство ГИБП являются моноклональными антителами IgG1, состоят из Fab- и Fc-фрагментов IgG и активно проникают через плаценту посредством Fc-рецепторов трофобласта.



Таблица 4. Нежелательные реакции, выявленные при наблюдении за больными, получавшими ГИБТ в центре ГИБТ СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Нежелательное явление	Инфликсимаб	Адалimumаб	Этанерцепт	Цертолизумаба пэгол	Ритуксимаб	Тоцилизумаб	Абатацепт
Вирусные инфекции (ОРВИ)	20	2	3	9	12	7	2
Пневмония	1	1	0	0	3	0	0
Туберкулез	5	1	0	1	0	0	0
Инфекции мочевых путей	12	2	1	5	17	5	2
Герпес	2	1	1	5	8	2	2
Кандидоз	3	0	0	0	4	0	0
Карцинома щитовидной железы	2	0	0	0	0	0	1
Карцинома сигмовидной кишки	1	0	0	2	0	0	0
Карцинома предстательной железы	2	0	0	0	0	0	0
Опухоль молочной железы	1	0	0	0	0	1	0

Таблица 5. Исходы беременностей у пациенток с РА на фоне терапии ингибиторами ФНО-альфа

Препарат	Возраст больной, лет	Осложненный акушерско-гинекологический анамнез	Прекращение применения ГИБП, неделя гестации	Активность РА на момент отмены ГИБП по DAS 28-CRP, балл	Живорождение	Значение шкалы Апгар, балл	Кесарево сечение	Обострение РА после родоразрешения	Значимые врожденные дефекты у живорожденных
Цертолизумаба пэгол	28	Нет	24	< 2,6	Да	8/9	Нет	Нет	Нет
	34	Да	14	< 2,6	Да	8/9	Да	Нет	Нет
	33	Да	16	< 2,6	Да	8/9	Да	Нет	Нет
	29	Да	14	< 2,6	Да	8/9	Нет	Нет	Нет
	35	Да	14	3,15	Да	7/8	Да	Да	Да
	39	Да	10	2,8	Да	7/8	Да	Да	Нет
Этанерцепт	36	Да	8	< 2,6	Да	8/9	Нет	Да	Нет
	33	Да	14	< 2,6	Да	8/9	Нет	Нет	Нет
	27	Нет	17	< 2,6	Да	8/9	Да	Нет	Нет
	28	Да	12	< 2,6	Да	8/9	Нет	Нет	Нет
Голimumаб	30	Да	27	3,1	Да	7/8	Да	Да	Да
	30	Да	14	< 2,6	Да	8/9	Нет	Нет	Нет
	33	Да	12	< 2,6	Да	8/9	Нет	Нет	Нет
Инфликсимаб	36	Да	8	< 2,6	Да	8/9	Да	Нет	Нет
Адалimumаб	34	Да	12	5,9	Нет	-	-	Да	-
	34	Да	13	6,1	Нет	-	-	Да	-
	26	Нет	15	< 2,6	Да	8/9	Нет	Нет	Нет
	35	Нет	21	< 2,6	Да	8/9	Да	Нет	Нет
	32	Да	16	< 2,6	Да	8/9	Да	Нет	Нет



Во всех исследованиях на животных воздействие IgG на плод было оценено как очень низкое в течение органогенеза, то есть на ранних сроках беременности. Плацентарная передача начинается со второго триместра гестации и нарастает до родов, когда материнские и плодные сывороточные уровни препарата становятся эквивалентными или даже повышенными в сыворотке пуповинной крови [31, 32].

С 2011 г. сотрудниками СЗГМУ им. И.И. Мечникова проводится проспективное когортное наблюдение за пациентками с РА, получавшими ГИБП в период гестации (табл. 5). Все перечисленные беременности на фоне генно-инженерной биологической терапии являлись исходами «аварийной контрацепции».

Анализ материнских и младенческих исходов гестации позволяет сделать вывод, что ингибиторы ФНО-альфа являются препаратами низкого риска у беременных. Решение о терапии в период беременности, особенно во второй ее половине, должно основываться на оценке риска для ребенка и ожидаемого контроля активности заболевания у матери.

Для того чтобы обеспечить низкий уровень препарата или его отсутствие в пуповинной крови новорожденного, ингибиторы ФНО-альфа должны быть отменены при установлении факта беременности или, если это оправданно течением заболевания у матери, во втором триместре беременности.

Пациентки с активным РА имеют повышенный риск осложненного течения и неблагоприятного исхода беременности, в частности невынашивания, преждевременных родов, низкого веса новорожденного, осложнений в перинатальном или послеродовом периоде.

Беременность у больных РА должна быть планируемой, так как течение основного заболевания, а также исходы беременности в полной мере определяются активностью болезни и проводимой терапией. Вопросы планирования беременности должны обсуждаться с каждой пациенткой фертильного возраста.

Заключение

Применение ГИБП и ингибиторов янус-киназа позволяет существенно повысить эффективность терапии РА. Все ингибиторы ФНО-альфа, а также абатацепт, ритуксимаб, тоци-

лизумаб и ингибиторы янус-киназы имеют достаточно высокую эффективность при РА, резистентном к метотрексату и другим БПВП (уровень доказательности А).

Перевод больных РА с ингибиторов ФНО-альфа на ритуксимаб, тоцилизумаб или абатацепт в случае непереносимости или наличия побочных эффектов сопровождается повышением эффективности проводимой терапии (уровень доказательности А).

ГИБП в сочетании с метотрексатом более эффективны, чем монотерапия ГИБП (уровень доказательности А).

Рациональное применение ГИБП и таргетных препаратов в комплексном лечении РА позволяет улучшить прогноз и качество жизни пациентов. ☀

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и ее написании. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Литература

1. Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. М.: Е-noto, 2017.
2. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
3. Мазуров В.И., Лула А.М. Ревматоидный артрит // Клиническая ревматология. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. СПб.: Фолиант, 2005. С. 87–140.
4. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимова Т.Н., Трофимов Е.А. Ранний ревматоидный артрит. Современные возможности диагностики и лечения. СПб.: Медфорум, 2018.
5. Scott D., Wolfe F., Huizinga T.W. Rheumatoid arthritis // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9746. P. 1094–1108.
6. McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 23. P. 2205–2219.
7. Smolen J.S., Aletaha D., Redlich K. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: new insights from old clinical data? // Nat. Rev. Rheumatol. 2012. Vol. 8. № 4. P. 235–243.
8. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Arthritis Rheum. 2010. Vol. 62. № 9. P. 2569–2581.
9. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 1. С. 8–26.
10. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 4. P. 631–637.
11. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 6. P. 964–975.
12. Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis



- for clinical trials // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 3. P. 573–586.
13. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата // Научно-практическая ревматология. 2012. Т. 52. Приложение 1. С. 1–24.
 14. Furst D.E., Keystone E.C., Braun J. et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011 // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. Suppl. 2. P. i2–i45.
 15. Tracey D., Klareskog L., Sasso E.H. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review // *Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 117. № 2. P. 244–279.
 16. Burmester G.R., 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. Vol. 381. № 9865. P. 451–460.
 17. Taylor P.C. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010. Vol. 10. № 3. P. 308–315.
 18. Насонов Е.Л. Место голимумаба в лечении ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2012. Т. 52. Приложение 3. С. 2–10.
 19. Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: фокус на цертолизумаба пэгол // Научно-практическая ревматология. 2011. Т. 51. № 1. С. 40–49.
 20. Насонов Е.Л. Этанерцепт: итоги и перспективы применения при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2012. Т. 51. Приложение 4. С. 2–21.
 21. Салихов И.Г., Мясоутова Л.И., Лапшина С.А. и др. Эффективность и переносимость адалимумаба (Хумира) у пациентов с активным ревматоидным артритом // Современная ревматология. 2010. Т. 4. № 4. С. 44–50.
 22. Atzeni F., Talotta R., Salaffi F. et al. Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy // *Autoimmun. Rev.* 2013. Vol. 12. № 7. P. 703–708.
 23. Vincent F.B., Morand E.F., Murphy K. et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72. № 2. P. 165–178.
 24. Насонов Е.Л., Карамеев Д.И. Применение блокатора активации Т-лимфоцитов абатацепта при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2010. № 4. Приложение 2. С. 9–26.
 25. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные // Научно-практическая ревматология. 2011. № 6. С. 46–56.
 26. Smolen J.S., Schoels M.M., Nishimoto N. et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72. № 4. P. 482–492.
 27. Жугрова Е.С., Мазуров В.И., Рассохин В.В., Завьялкина Е.В. Применение инфликсимаба (Ремикейда) у больных ревматоидным артритом // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2007. № 3. С. 50–55.
 28. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите // Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС, 2011. С. 55–93.
 29. Дирескенели Х. Международный опыт применения тофацитиниба в реальной клинической практике // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 1М.
 30. Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Самигуллина Р.Р., Гайдук И.З. Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. № 2. С. 152–156.
 31. Malek A., Sager R., Zakher A., Schneider H. Transport of immunoglobulin G and its subclasses across the in vitro perfused human placenta // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 173. № 3. Pt. 1. P. 760–767.
 32. Suzuki T., Ishii-Watabe A., Tada M. et al. Importance of neonatal FcR in regulating the serum half-life of therapeutic proteins containing the Fc domain of human IgG1: a comparative study of the affinity of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins to human neonatal FcR // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184. № 4. P. 1968–1976.

Place of Genetically Engineered Biological and Targeted Drugs in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

V.I. Mazurov, MD, PhD, Prof., I.B. Belyayeva, MD, PhD, Ye.A. Trofimov, PhD, R.R. Samigullina, Ye.S. Melnikov
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Vadim I. Mazurov, maz.nwgm@yandex.ru

This review highlights the main etiological and pathogenetic factors that lead to rheumatoid arthritis. We discuss the main groups of drugs for the treatment of rheumatoid arthritis, questions of the prescription of basic anti-inflammatory medicines and the usage strategy of genetically engineered biological and targeted therapy in case of insufficient effect from the basic anti-inflammatory medicines. We highlight the strategies of choosing genetically engineered biological and targeted therapy according to the possible complications from this type of treatment. We conduct a detailed analysis of the main indicators which allow to assess the effectiveness of the therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, basic anti-inflammatory medicines, genetically engineered biological and targeted therapy



5 МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ + АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ (ФАКТ PLUS 2020)

19–21 марта 2020 г., Москва



www.anticoagulants.ru



Бактериальный (септический) артрит*

Б.С. Белов, д.м.н.

Адрес для переписки: Борис Сергеевич Белов, belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Белов Б.С. Бактериальный (септический) артрит // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 40. С. 46–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-40-46-52

Представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине и диагностике бактериального артрита. Проанализированы основные схемы эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии. Рассмотрены показания к открытому хирургическому дренированию инфицированного сустава.

Ключевые слова: бактериальный артрит, диссеминированная гонококковая инфекция, антибактериальная терапия, прогноз

Бактериальный артрит – быстро прогрессирующее, нередко деструктивное поражение суставов, обусловленное инвазией синовиальной оболочки гноеродными микроорганизмами.

Эпидемиология

Частота бактериального артрита составляет 4–10 случаев на 100 тыс. населения в год.

Бактериальный артрит диагностируют у 8–27% больных, обратившихся с жалобой на острую боль в суставе [1–3]. Чаще им страдают дети и лица старших возрастных групп. Половой диморфизм четко не прослеживается.

Этиология

Бактериальный артрит может быть вызван любой известной бактерией. Возбудители бактериального артрита представлены в табл. 1. Необходимо отметить,

что нередко (3% случаев) обнаруживают два патогена и более. У 10–20% больных возбудителя выделить не удается.

Ведущим этиологическим агентом бактериального артрита признан *Staphylococcus aureus* – выделяют в 80% случаев инфекции суставов у больных ревматоидным артритом и сахарным диабетом. Данный возбудитель также является причиной инфекционного коксита и полиартикулярных вариантов бактериального артрита в 70–80% случаев. Необходимо отметить, что последние годы наблюдается увеличение штаммов *S. aureus*, устойчивых к метициллину (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* – MRSA). MRSA как этиологический агент бактериального артрита чаще встречается у лиц, выписавшихся из стационара, живущих в домах

престарелых, у лиц, употребляющих внутривенные наркотики, у пациентов с кожными язвами и длительно стоящими катетерами центральных вен и т.д. Установлено, что у *S. aureus* есть специфические поверхностные белки (адгезин, фибронектин-связывающий протеин), которые рассматриваются в качестве факторов вирулентности, а также адгезии возбудителя к костной и хрящевой тканям [4].

На втором месте по частоте обнаружения находятся *Streptococcus* spp. Данные микроорганизмы чаще ассоциируются с фоновыми аутоиммунными заболеваниями, хронической инфекцией кожи и предшествующей травмой. Пневмококк в качестве возбудителя бактериального артрита фигурирует преимущественно у больных хроническим алкоголизмом и/или циррозом печени. Последние годы его встречаемость существенно снизилась. Стрептококки групп В, G, С и F выделяют у больных с иммунной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, а также инфекционной патологией пищеварительного и урогенитального тракта (перечислены в порядке убывания). Грамотрицательные бактерии выявляют у пациентов с имму-

* В данной статье не рассматривается проблема, связанная с инфекцией протезированного сустава.



нодефицитом, лиц, вводящих наркотики внутривенно, а также у пожилых.

Бактериальный артрит, вызванный *Neisseria gonorrhoeae*, встречается, как правило, в рамках диссеминированной гонококковой инфекции.

Анаэробы в качестве возбудителей бактериального артрита чаще фигурируют у больных сахарным диабетом и глубокими инфекциями мягких тканей.

Патогенез

В качестве наиболее значимых факторов риска развития бактериального артрита рассматривают ослабление противoinфекционного иммунитета макроорганизма и первичные очаги инфекции. Первый фактор ассоциируется с пожилым возрастом, наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, онкологические заболевания. Второй – с пневмонией, пиелонефритом, пиодермией и др. Существенную роль также играют имеющиеся заболевания суставов (ревматоидный артрит, подагрический артрит, гемартроз, остеоартрит), проводимая по этому поводу терапия, а также осложнения последней [5–7]. В частности, применение глюкокортикостероидов (в том числе внутрисуставно), цитотоксических иммунодепрессантов, а также ингибиторов фактора некроза опухоли альфа значительно повышает вероятность развития бактериального артрита у больных ревматоидным артритом. Установлено, что у пациентов с ревматоидным артритом использование ингибиторов фактора некроза опухоли альфа повышало риск развития бактериального артрита в 2,3 раза [8].

Риск инфицирования макроорганизма возрастает при выполнении различных манипуляций. Речь, в частности, идет о внутривенном введении препаратов (в том числе наркотиков), установке на длительный срок

Таблица 1. Основные возбудители бактериального артрита и частота их обнаружения

Микроорганизмы	Частота выявления, %
<i>Staphylococcus aureus</i>	37–56
<i>Streptococcus</i> spp.:	10–28
▪ <i>St. pneumoniae</i>	1–10
▪ <i>St. pyogenes</i>	8–12
▪ прочие	4–10
Грамотрицательные бактерии:	10–16
▪ <i>Haemophilus influenzae</i>	4–7
▪ <i>Escherichia coli</i>	6–9
▪ <i>Pseudomonas</i> spp.	2,5–4,0
▪ прочие	1–4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,6–12,0
Анаэробы	1,4–3,0
Грибы	1,3–2,0

катетеров центральных вен, инвазивных медицинских вмешательств. Он также увеличивается при проникающих колотых и укушенных ранах.

Определенное значение в развитии бактериального артрита могут иметь врожденные расстройства фагоцитоза, выражающиеся в недостаточности комплемента и нарушении хемотаксиса.

Основными факторами риска диссеминированной гонококковой инфекции у женщин признаны менструация, беременность, послеродовой период, хроническая бессимптомная эндоцервикальная инфекция, у мужчин – гомосексуализм, у лиц обоего пола – экстрагенитальная гонококковая инфекция, беспорядочные половые связи, низкий социально-экономический статус и уровень образования, системная красная волчанка, внутривенное введение наркотиков, ВИЧ-инфекция, врожденный дефицит компонентов С3 и С4 комплемента [9, 10].

При наличии нескольких факторов риск инфекционного поражения сустава увеличивается.

Инфицирование сустава является следствием гематогенной диссеминации при транзитной или стойкой бактериемии, лимфогенного распространения из ближайших к суставу очагов инфекции, а также пря-

мого попадания возбудителей при медицинских манипуляциях (артроцентез, артроскопия) и проникающих травмах, вызванных контаминированными предметами.

Инвазия бактерий в синовиальную оболочку приводит к формированию активного воспалительного клеточного ответа и выходу клеток, участвующих в процессе воспаления, в полость сустава. Под влиянием продуктов жизнедеятельности бактерий происходит стимуляция иммунного ответа и высвобождение медиаторов воспаления. Накопление провоспалительных цитокинов и продуктов аутолиза фагоцитов – протеаз приводит к замедлению синтеза и деградации хряща с последующей деструкцией хрящевой и костной ткани и формированием костноанкилоза.

Назначение ранней адекватной антибактериальной терапии, как правило, приводит к полному выздоровлению. Однако возможно развитие хронического персистирующего стерильного синовита как иммунновоспалительной реакции на антигены фрагментов бактерий или пораженного хряща.

Клиническая картина

Бактериальный артрит начинается остро с выраженной боли, припухлости, гиперемии кожи



и гипертермии пораженного сустава нередко в сочетании с лихорадочным синдромом (60–80% случаев) и потрясающим ознобом (25% случаев). Однако температура тела может быть субфебрильной и даже нормальной у больных пожилого возраста, на фоне активной противовоспалительной терапии по поводу основного заболевания, при поражении тазобедренных и крестцово-подвздошных суставов. При этом нарастающая интенсивная артралгия может быть единственным симптомом заболевания. В 80–90% случаев поражается один сустав (чаще коленный или тазобедренный). У 10–15% больных может иметь место олиго- или полиартикулярный тип поражения, особенно при развитии бактериального артрита на фоне ревматоидного артрита, системных болезней соединительной ткани и внутривенного введения наркотических средств наркоманами.

Для бактериального артрита у «внутривенных» наркоманов характерно более медленное начало, длительное течение и частые поражения синдесмозов туловища (крестцово-подвздошные и грудино-ключичные сочленения, лонное сращение).

Поражение тазобедренных или крестцово-подвздошных суставов инфекционным процессом нередко сопровождается болями в нижней части спины, ягодицах и по передней поверхности бедра. В этих случаях рекомендуется проведение специальных проб. В частности, проба Патрика, или симптом FABERE, позволяет выявить патологию тазобедренного сустава. При выполнении этой пробы лежащий на спине больной сгибает одну ногу в тазобедренном и коленном суставах и прикасается латеральной лодыжкой к надколеннику вытянутой ноги. В случае поражения давление на колено согнутой ноги вызывает боль. Положительный симптом Генслена (боль в области крестцово-подвздошного сочленения

при максимальном сгибании суставов ноги на той же стороне и максимальное их разгибание на другой стороне) свидетельствует о наличии сакроилеита.

При развитии бактериального артрита в рамках диссеминированной гонококковой инфекции наряду с общим недомоганием и лихорадкой отмечаются кожные высыпания и теносиновит. У 66–75% пациентов с диссеминированной гонококковой инфекцией развивается гонорейный дерматит. Для данной патологии характерны немногочисленные геморрагические папулезные или пустулезные высыпания, большей частью безболезненные, диаметром от 1 до 3 мм, с локализацией на дистальных участках конечностей. Возможно формирование пузырей с геморрагическим содержанием. Типичным считается образование папулопустулы с геморрагическим или некротическим центром и фиолетовым ореолом. Как правило, сыпь нивелируется в течение четырех-пяти дней, оставляя нестойкую пигментацию. В двух третьих случаев при диссеминированной гонококковой инфекции развивается асимметричный теносиновит с преимущественным поражением сухожильных влагалищ кистей и стоп, который протекает параллельно с кожными изменениями. В рамках диссеминированной гонококковой инфекции также наблюдаются гепатит, миоперикардит, крайне редко – эндокардит, менингит, перигепатит (синдром Фитц-Хью – Куртиса), респираторный дистресс-синдром у взрослых и остеомиелит. Единственным проявлением бактериального коксита у маленьких детей может быть резкая боль при движении с фиксацией тазобедренного сустава в положении сгибания и наружной ротации.

Диагностика

При анализе периферической крови у больных бактериальным артритом в большинстве случаев выявляют лейкоцитоз со

сдвигом лейкоцитарной формулы влево и значительное повышение скорости оседания эритроцитов. Примечательно, что при развитии бактериального артрита у пациентов с ревматоидным артритом, получающих системную терапию глюкокортикостероидами, у половины из них число лейкоцитов может быть нормальным. В отсутствие фоновых воспалительных заболеваний большее значение придается повышенному уровню С-реактивного белка.

Основу диагностики бактериального артрита составляет развернутый анализ синовиальной жидкости (включая микробиологическое исследование), полученной с помощью пункционной аспирации из пораженного сустава. Посев синовиальной жидкости выполняют на среды для аэробных и анаэробных возбудителей. Для получения предварительных данных о возбудителе и решения вопроса о назначении эмпирической антибактериальной терапии целесообразно окрашивание мазков по Граму, желательное с предварительным центрифугированием синовиальной жидкости. Это позволяет повысить диагностическую ценность метода.

При бактериальном артритe синовиальная жидкость визуально имеет гнойный характер. По цвету серовато-желтая или кровянистая, интенсивно мутная, густая, с большим аморфным осадком. При подсчете лейкоцитов уровень цитоза (с преобладанием нейтрофилов > 85%) часто превышает таковой при других воспалительных заболеваниях (ревматоидном, подагрическом и реактивном артрите). Установлено, что если число лейкоцитов в синовиальной жидкости более 25 000, 50 000 и 100 000/мм³, то вероятность бактериального артрита возрастает в 2,9, 7,7 и 28,0 раза соответственно [11]. В синовиальной жидкости также отмечается низкое содержание глюкозы – менее половины от ее



сывороточной концентрации – и высокий уровень молочной кислоты.

Посевы крови на гемокультуру дают положительные результаты в 50% случаев. Дифференциально-диагностическая значимость прокальцитонинового теста при септических и асептических артритах окончательно не определена.

При предположении гонококковой этиологии артрита показано культуральное исследование отделяемого из уретры (у мужчин) или шейки матки (у женщин). Посевы следует выполнить на селективные среды с добавлением антибиотиков (среда Тайера – Мартина) для подавления сапрофитной флоры. При гонококковой инфекции однократный посев дает положительный результат в 80–90% случаев. Всех пациентов с гонококковой инфекцией целесообразно обследовать на наличие заболеваний, передаваемых половым путем (хламидиоз, сифилис, ВИЧ-инфекция и др.). Это позволит исключить ассоциированную инфекцию.

Одним из первоочередных диагностических мероприятий является рентгенография сустава. Она проводится для исключения сопутствующего остеомиелита и планирования тактики курации больного. Однако отчетливые изменения на рентгенограммах (остеопороз, сужение суставной щели, краевые эрозии) обнаруживаются примерно на второй неделе от начала бактериального артрита.

Методы радиоизотопного сканирования с технецием, галлием или индием позволяют выявить изменения, характерные для бактериального артрита, на ранних стадиях (в первые два дня). Эти методы особенно важны, когда исследуемый сустав располагается глубоко в тканях или труднодоступен для пальпации (тазобедренные, крестцово-подвздошные суставы).

Компьютерная томография позволяет выявить деструктивные

изменения костной ткани значительно раньше, чем рентгенография. Данный метод наиболее информативен при поражении крестцово-подвздошных и грудино-ключичных сочленений.

Магнитно-резонансное исследование позволяет выявить на ранних стадиях заболевания отек мягких тканей и выпот в полость сустава, а также остеомиелит.

Полимерная цепная реакция для идентификации возбудителей бактериального артрита и инфекций протезированного сустава возможна, но не имеет явных преимуществ перед культуральными методами.

В настоящее время единых общепринятых диагностических критериев для бактериального артрита не существует.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику бактериального артрита надо проводить с заболеваниями, проявляющимися острым моноартритом, такими как:

- подагрический артрит;
- пиррофосфатная артропатия (псевдоподагра);
- ревматоидный артрит (моноартикулярный дебют);
- вирусные инфекции (краснуха, гепатит В, парвовирус В19);
- болезнь Лайма;
- реактивные артриты.

Классический подагрический артрит характеризуется острым поражением плюснефалангового сустава большого пальца стопы. Как правило, он провоцируется приемом алкоголя, обильным употреблением мяса и жирной пищи, микротравмами, связанными с длительными нагрузками на стопу. Для него характерно наличие гиперурикемии и тофусов. Патология быстро купируется при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Диагноз верифицируют при визуализации кристаллов уратов, имеющих характерную игольчатую форму и обладающих отрица-

тельным двойным лучепреломлением при поляризационной микроскопии. Необходимо упомянуть о возможности сочетания бактериального артрита с острым подагрическим артритом – встречается в 1,5% случаев [12].

Пиррофосфатная артропатия (псевдоподагра) чаще встречается у лиц пожилого возраста. Диагностика базируется на обнаружении кристаллов пиррофосфата кальция дигидрата в синовиальной жидкости при поляризационной микроскопии с использованием компенсатора в сочетании с хондрокальцином на рентгенограммах.

В разграничении бактериального артрита и моноартикулярного начала ревматоидного артрита большое значение отводится выявлению ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду. При ревматоидном артрите количество лейкоцитов в синовиальной жидкости, как правило, не превышает 25 000/мм³.

В качестве причины острого моноартрита могут фигурировать вирусные инфекции – краснуха, гепатит В, парвовирус В19. При краснухе после инкубационного периода (14–18 дней) появляются продромальные симптомы, затем обильная розеолезная или мелкопятнистая сыпь бледно-розового цвета, не склонная к слиянию, быстро распространяющаяся на туловище и конечности. Продолжительность сыпи – два-три дня. Одновременно отмечается лимфаденопатия, лихорадка, боль в горле. Артрит развивается на второй-третий день от начала заболевания на фоне стихания сыпи. В анализе крови – лейкопения, лимфоцитоз, плазмцитоз. Диагноз верифицируется при однократном обнаружении сывороточных антител к вирусу краснухи.

При вирусном гепатите В артрит развивается в преджелтушной стадии, длится до четырех недель, проходит с раз-



Таблица 2. Эмпирическая антибактериальная терапия бактериального артрита

Популяция	Схема лечения*
Новорожденные до трех месяцев	А. Оксациллин 25 мг/кг/сут в четыре введения плюс гентамицин 2,5 мг/кг три раза в сутки Б. Оксациллин 25 мг/кг/сут в четыре введения плюс цефотаксим 50 мг/кг каждые шесть часов или цефтриаксон 50 мг/кг/сут В. Цефуросим 150 мг/кг/сут в три введения
Дети до 14 лет	А. Оксациллин 50–100 мг/кг/сут в четыре введения плюс цефтриаксон 80 мг/кг (но не более 2 г/сут) Б. При высокой вероятности метициллинрезистентных <i>S. aureus</i> – ванкомицин** 40 мг/кг в два введения, но не более 2 г/сут
Дети старше 14 лет и взрослые***: ■ гроздьвидные колонии грамположительных кокков (вероятно, стафилококки) ■ колонии грамположительных кокков в виде цепочек (вероятно, стрептококки) ■ грамотрицательные палочки ■ микроорганизмы не определяются	А. Оксациллин 2 г от четырех до шести раз в день Б. Цефазолин 2 г три раза в день В. При высокой вероятности метициллинрезистентных <i>S. aureus</i> – ванкомицин** 1 г два раза в день Ампициллин 2 г четыре раза в день А. Ципрофлоксацин 400 мг два раза в день Б. Цефтриаксон 1–2 г два раза в день В. Цефотаксим 2 г три раза в день А. Имипенем/циластатин 500 мг четыре раза в день Б. Ампициллин/сульбактам 1,5–3,0 г четыре раза в день В. Цефепим 2 г два раза в день

* Все препараты вводятся внутривенно или внутримышечно.

** Вводится внутривенно медленно в течение 60–120 минут.

*** Лечение назначают, исходя из результатов окрашивания по Граму.

витием желтухи. Типично сочетание артрита с лихорадкой, эритематозными высыпаниями, сопровождающимися зудом, крапивницей. Основанием для установления диагноза служит выявление HbSAg.

Инфекция парвовирусом B19 встречается преимущественно у женщин.

Во время неспецифической гриппоподобной продромы развивается крапивница (около одной недели), анемия и ретикулоцитоз. Сыпь появляется сначала на лице в виде ярких сливающихся пятен, быстро распространяется на туловище и конечности и длится до трех недель. Артрит развивается на фоне сыпи через 10–11 дней от начала болезни. Диагноз подтверждается при выявлении повышенного уровня антител иммуноглобулина М к парвовирусу B19.

Болезнь Лайма (клещевой боррелиоз, вызываемый *Borrelia*

burgdorferi) отличается эпидемиологическим анамнезом (посещение зон обитания иксодовых клещей в теплое время года, присасывание клеща). В месте укуса появляется кольцевидная или гомогенная зона гиперемии (первичная мигрирующая эритема). Кроме того, отмечается гриппоподобный синдром, лихорадка, локальная лимфаденопатия. Через три-четыре месяца после заражения развивается артрит. Последний часто сопровождается изменениями в периартикулярных мягких тканях (тендиниты, теносиновиты), поражением нервной системы (периферические нейропатии, энцефалопатия), сердца (нарушение ритма, проводимости и др.). Для постановки диагноза в сыворотке крови необходимо обнаружение антител иммуноглобулина М к *B. burgdorferi* и/или спектра характерных белков боррелии с помощью иммуноблотинга.

К реактивным артритам относят воспалительные негнойные заболевания суставов, развивающиеся не позднее чем через месяц после острой кишечной (*Enterobacteriaceae* spp.) или урогенитальной (*Chlamydia trachomatis*) инфекции. К моменту развития артрита признаки триггерной инфекции в большинстве случаев разрешаются. Наряду с артритом периферических суставов характерны клинические и рентгенологические признаки сакроилеита, поражение слизистых оболочек (конъюнктивит, уретрит, кольцевидный баланит, цервицит, безболезненные эрозии в полости рта), кератодермия (безболезненный очаговый или сливающийся гиперкератоз с преимущественной локализацией на ладонях и подошвах), носительство антигена HLA-B27.

Необходимо отметить, что инфекция сустава является одной



Таблица 3. Этиотропная антимикробная терапия бактериального артрита

Возбудитель	Препараты первой линии	Альтернативные препараты
MSSA	Оксациллин или цефазолин	Клиндамицин
MRSA	Ванкомицин	Линезолид
Стрептококки	Ампициллин с/без аминогликозида	Ванкомицин или линезолид
Грамотрицательные палочки, кроме <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Цефтриаксон или цефотаксим	Фторхинолоны
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Цефтазидим или цефепим	Ципрофлоксацин или имипенем/циластатин
Анаэробы	Метронидазол	Клиндамицин или ампициллин/сульбактам

Примечание. MSSA (Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus) – метициллинчувствительный *S. aureus*.

из немногих неотложных ситуаций в ревматологии, требующих быстрой диагностики и интенсивного лечения. Это позволяет избежать необратимых структурных изменений. Поэтому абсолютное большинство экспертов полагают, что золотой стандарт в ранней диагностике бактериального артрита – это высокая настороженность врача, который должен расценивать каждый острый моноартрит как инфекционный, пока не доказано обратное.

Лечение

Лечение бактериального артрита должно быть комплексным. Оно должно включать антимикробную и симптоматическую терапию, дренаж инфицированной синовиальной жидкости и лечебную физкультуру.

Антимикробную терапию проводят в течение первых двух дней эмпирически с учетом возраста больного, клинической картины заболевания и результатов исследования мазков синовиальной жидкости по методу Грама, в дальнейшем – с учетом выделенного возбудителя и его чувствительности к антибиотикам (табл. 2 и 3). Антибиотики следует вводить преимущественно парентерально. Внутрисуставное их применение нецелесообразно. Отсутствии положительной динамики через двое суток обуславливает необходимость смены антибиотика. Сохраняющаяся высокая скорость оседания эри-

троцитов служит основанием продолжить лечение, длительность которого в среднем составляет три-четыре недели, но не менее двух недель после купирования всех признаков заболевания. Из-за высокой вероятности развития остеомиелита при поражении грудно-реберных и крестцово-подвздошных сочленений длительность антибактериальной терапии увеличивают до шести недель [13].

Одним из диагностических признаков диссеминированной гонококковой инфекции ранее считалось значительное улучшение самочувствия больного после назначения пенициллинов. Однако эти средства для лечения гонококковых инфекций в настоящее время не применяются в связи с нарастающим количеством пенициллинрезистентных штаммов *N. gonorrhoeae*.

Препаратами выбора для лечения гонококкового артрита являются цефалоспорины третьего поколения – цефтриаксон (1–2 г/сут внутривенно) или цефотаксим (3 г/сут в три введения внутривенно). Препараты данной группы назначаются на семь – десять дней. В дальнейшем проводится пероральная терапия ципрофлоксацином (1000 мг/сут в два приема) или офлоксацином (800 мг/сут в два приема). У лиц моложе 18 лет и у больных с непереносимостью фторхинолонов используют цефиксим (800 мг/сут внутрь в два приема). Длительность антибак-

териальной терапии гонококкового артрита – не менее двух недель после устранения признаков заболевания. Учитывая большую вероятность сопутствующей хламидийной инфекции, вышеуказанные схемы лечения следует дополнить азитромицином (1 г внутрь однократно) или доксициклином (200 мг/сут внутрь в два приема в течение семи дней).

Наряду с антимикробной терапией назначают анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, кетопрофен, нимесулид, мелоксикам и др.).

Дренаж инфицированного сустава проводят методом закрытой аспирации через иглу, иногда по несколько раз в день. Для оценки эффективности лечения каждый раз выполняют подсчет лейкоцитов, окрашивание по Граму и посеvy синовиальной жидкости. Открытое хирургическое дренирование инфицированного сустава осуществляют при наличии следующих показаний:

- инфицирование тазобедренного и, возможно, плечевого суставов;
- остеомиелит позвонков, сопровождающийся сдавлением спинного мозга;
- анатомические особенности, затрудняющие дренирование сустава (например, грудноключичное сочленение);
- невозможность удаления гноя при закрытом дренировании через иглу из-за повышенной

Ревматология



вязкости содержимого или спаечного процесса в полости сустава;

- неэффективность закрытой аспирации (персистенция возбудителя или отсутствие снижения лейкоцитоза в синовиальной жидкости);
- сопутствующий остеомиелит, требующий проведения хирургического дренирования;
- артрит, развившийся вследствие попадания инородного тела в полость сустава;
- позднее начало терапии (более чем через семь дней).

В течение первых двух суток сустав иммобилизуют. С третьего дня болезни осуществляют пассивные движения в сус-

таве. К нагрузкам и/или активным движениям в суставе переходят после исчезновения артралгии.

Прогноз

Прогноз благоприятный в отсутствие серьезных фоновых заболеваний и при своевременной адекватной антибиотикотерапии. В противном случае возникает необратимая утрата функции сустава – наблюдается у 25–50% больных. По данным логистического регрессионного анализа, выполненного испанскими исследователями, факторами риска неудач в лечении бактериального артрита являются *S. aureus*-инфекция

(относительный риск (ОР) 2,39, $p = 0,013$), развитие эндокардита как осложнения (ОР 4,74, $p = 0,029$), поражение суставов, проблемных для дренирования путем игольной аспирации (ОР 2,33, $p = 0,034$). Летальность при бактериальном артрите повышена у лиц старших возрастных групп (ОР 1,27, $p = 0,005$), при наличии бактериемии (ОР 27,66, $p = 0,03$), сахарного диабета (ОР 15,33, $p = 0,027$) и хронической почечной недостаточности (ОР 81,27, $p = 0,007$) [14]. Частота летальных исходов у пациентов с бактериальным артритом существенно не изменилась за последние 25 лет и составляет 5–15%. ☼

Литература

1. Balsa A., Martin-Mola E. Infectious arthritis: bacterial arthritis // *Rheumatology* / ed. M.L. Hochberg, A.J. Silman, J.S. Smolen et al. 6th ed. Philadelphia: Mosby, 2015. P. 885–893.
2. Cook P.P., Siraj D.S. Bacterial arthritis // *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology* / ed. G.S. Firestein, R.C. Budd, S.E. Gabriel et al. 10th ed. Philadelphia: Elsevier, 2017. P. 1876–1890.
3. Ohl C.A., Forster D. Infectious arthritis of native joints // Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases / ed. J.E. Bennet, R. Dolin, M.J. Blaser. 8th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2015. P. 1302–1317.
4. Colavite P.M., Sartori A. Septic arthritis: immunopathogenesis, experimental models and therapy // *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.* 2014. Vol. 20. ID 19.
5. Wang D.A., Tambyah P.A. Septic arthritis in immunocompetent and immunosuppressed hosts // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2015. Vol. 29. № 2. P. 275–289.
6. Maki D.G. Risk for septic arthritis was increased in adults with incident diagnosis of gout // *Ann. Intern. Med.* 2015. Vol. 163. № 12. P. JC12.
7. Lim S.Y., Lu N., Choi H.K. Septic arthritis in gout patients: a population-based cohort study // *Rheumatology (Oxford)*. 2015. Vol. 54. № 11. P. 2095–2099.
8. Galloway J.B., Hyrich K.L., Mercer L.K. et al. Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. № 10. P. 1810–1814.
9. Bardin T. Gonococcal arthritis // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2003. Vol. 17. № 2. P. 201–208.
10. Cucurull E., Espinoza L.R. Gonococcal arthritis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1998. Vol. 24. № 2. P. 305–322.
11. Margaretten M.E., Kohlwes J., Moore D., Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? // *JAMA.* 2007. Vol. 297. № 13. P. 1478–1488.
12. Shah K., Spear J., Nathanson L.A. et al. Does the presence of crystal arthritis rule out septic arthritis? // *J. Emerg. Med.* 2007. Vol. 32. № 1. P. 23–26.
13. Ross J.J. Septic arthritis of native joints // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2017. Vol. 31. № 2. P. 203–218.
14. Maneiro J.R., Souto A., Cervantes E.C. et al. Predictors of treatment failure and mortality in native septic arthritis // *Clin. Rheumatol.* 2015. Vol. 34. № 11. P. 1961–1967.

Bacterial (Septic) Arthritis

B.S. Belov, MD, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Boris S. Belov, belovbor@yandex.ru

Provided modern data on the etiology, pathogenesis, clinical picture and diagnosis of bacterial arthritis. Analyzed the basic schemes of empirical and etiotropic antibacterial therapy. Considered indications for open surgical drainage of an infected joint are considered.

Key words: bacterial arthritis, disseminated gonococcal infection, antibacterial therapy, prognosis

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации

Ежегодные декабрьские чтения

Достижения и перспективы клинической эндокринологии

18 декабря 2019, Москва

Руководители:

Петунина Нина Александровна, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, главный внештатный консультант по эндокринологии Управления делами Президента Российской Федерации, главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава РФ в ЦФО

Мкртумян Ашот Мусаелович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации

В программе конференции

- Коморбидность у пациентов с сахарным диабетом
- Оптимизация лечения пациентов с метаболическим синдромом
- Лечение болевых диабетических невропатий
- Мультидисциплинарный подход к выбору органопротективной терапии у коморбидных больных сахарным диабетом
- Ожирение и остеопороз у больных сахарным диабетом 2 типа
- Метформин — достижения и клинические перспективы в повседневной практике
- Ингибиторы ДПП-4 на службе пациентам с сахарным диабетом 2 типа
- Эндокринологические и урологические аспекты мужского здоровья

Место проведения

ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ, большой конференц-зал (вход через проходную с Калошина пер., д. 3, стр. 2). Проезд до ст. метро «Смоленская», «Арбатская», «Кропоткинская»

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00

Документация по данному учебному мероприятию представлена в комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по тел.: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29



Остеоартрит и коморбидность: на чем сделать акцент?

Пристальный интерес к проблеме остеоартрита обусловлен высокой распространенностью этой формы патологии суставов и частотой развития сопутствующих заболеваний. Рассмотрению современных алгоритмов ведения пациентов с остеоартритом и коморбидными состояниями был посвящен симпозиум «Остеоартрит и коморбидность: на чем сделать акцент?», организованный компанией «Биотехнос» в рамках Всероссийского конгресса с международным участием «Дни ревматолога – 2019» (Санкт-Петербург, 23 сентября 2019 г.). На симпозиуме обсуждались патогенез, диагностика и методы лечения остеоартрита, актуальные возможности препарата Алфлутоп в терапии коморбидных больных и больных с несистемной ревматической патологией верхних конечностей.



Профессор, д.м.н.
А.М. Ли́ла

Директор Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой), д.м.н., профессор Александр Михайлович ЛИЛА сфокусировал свое выступление на современной клинической концепции остеоартрита (ОА) и перспективных терапевтических подходах к его лечению.

Прежде всего докладчик отметил, что ОА является болезнью всего организма. Наиболее уязвимы коленный (60%), тазобедренный сустав (38%) и мелкие суставы кистей рук (32%).

Остеоартрит: смена парадигмы

Еще в 1911 г. Т. Muller предложил выделить группу заболеваний суставов дегенеративно-дистрофической природы – Arthrosis deformans.

В середине 1980-х гг. было установлено, что хондроциты обладают очень низкой метаболической активностью и не могут восстановить поврежденный хрящ. Это окончательно позволило сложить представление об ОА как о дегенеративно-дистрофическом заболевании. Считалось также, что в суставном хряще вследствие аваскуляризации не может развиваться воспалительная реакция на раздражение.

Последние годы представление об остеоартрите как о болезни износа претерпело существенные изменения. В настоящее время считается, что развитие ОА обусловлено аномальным ремоделированием суставных тканей под действием множества провоспалительных факторов, продуцируемых прежде всего субхондральной костью и синовиальной оболочкой¹.

В патогенезе остеоартрита доказана роль синовита. В 2002 г. V. Krenn и соавт. предложили универсальную систему оценки синовита, которая основана на морфологическом анализе. Речь, в частности, идет о наличии гиперплазии синовиальных клеток, маркеров активации клеток-резидентов, инфильтрации провоспалительными клетками.

При этом рентгенологические изменения не всегда коррелируют с интенсивностью боли².

В настоящее время роль хронического субклинического воспаления в развитии и прогрессировании ОА уже не вызывает сомнений.

С новым пониманием патогенеза ОА пришло и новое определение патологии.

На сегодняшний день остеоартрит рассматривается как гетерогенное заболевание с разными клиническими фенотипами. Наряду с термином «остеоартрит» употребляется термин «остеоартроз». Последний остается частным понятием, отражающим конечные

¹ Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) // Osteoarthritis Cartilage. 2013. Vol. 21. № 1. P. 16–21.

² Kim C., Linsenmeyer K.D., Vlad S.C. et al. Prevalence of radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in an urban United States community: the Framingham osteoarthritis study // Arthritis Rheumatol. 2014. Vol. 66. № 11. P. 3013–3017.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

метаболические дегенеративно-деструктивные изменения в суставе.

Современный алгоритм лечения остеоартрита включает ряд мероприятий. Медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции метаболических нарушений, компенсация биомеханических расстройств, повышение двигательной активности и образование пациента занимают важное место в комплексной программе лечения³.

Выбор оптимальной фармакотерапии требует взвешенного подхода. Так, применение парацетамола в качестве симптоматической терапии утратило актуальность в силу низкой эффективности и высокого риска развития побочных явлений. Неоправданно также длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при продвинутых стадиях ОА из-за повышения частоты развития серьезных нежелательных явлений, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта.

Все чаще в качестве первой линии симптоматической терапии используют препараты медленного действия (Symptomatic Slow-Acting Drugs Osteoarthritis – SYSADOA).

Среди них особого внимания заслуживает Алфлутоп. Препарат позволяет корректировать низкоинтенсивное воспаление, лежащее в основе развития и прогрессирования ОА.

Установлено, что терапия Алфлутопом приводит к увеличению экспрессии генов SOX9 в культуре клеток (отвечают за дифференцировку и созревание хондроцитов), содержания гиалуронан-синтазы 1, отвечающей за синтез гиалуроновой кислоты и поддержание гомеостаза, ингибированию активности агреканызы ADAMTS-4, ассоциирующейся с повреждением сустава⁴.

Эффективность и безопасность разных режимов терапии препаратом Алфлутоп оценивали в недавнем завершенном многоцентровом открытом рандомизированном мониторируемом клиническом исследовании фазы IV.

В исследовании приняли участие 130 больных ОА с сопутствующими заболеваниями (артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом 2 типа). Их разделили на две группы терапии по 65 человек. Первая группа получала Алфлутоп в дозе 2 мл в/м через день № 10, вторая – в дозе 1 мл в/м ежедневно № 20. Длительность

лечения составила 20 дней. Дизайн исследования также предполагал период последующего наблюдения – 12 недель.

Результаты исследования свидетельствуют, что применение Алфлутопа по 2 мл в/м через день № 10 сравнимо по эффективности и безопасности со стандартной схемой применения по 1 мл в/м ежедневно № 20.

Далее профессор А.М. Лиля охарактеризовал возможности лечения выраженного болевого синдрома при ОА препаратами гиалуроновой кислоты. По словам докладчика, внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты широко применяется в клинической практике, однако оно требует серьезного обоснования. К перспективным методам лечения относятся ингибиторы ADAMTS-5 и локальное введение обогащенной тромбоцитами плазмы (Platelet Rich Plasma – PRP). Последние годы PRP-терапия стала активно применяться для лечения ОА. Концентрация тромбоцитов в PRP в несколько раз выше, чем в нативной крови. На данный момент времени идет накопление клинического опыта применения такого метода лечения.

Дифференциальный диагноз в ревматологии

По мнению д.м.н., профессора Людмилы Ивановны АЛЕКСЕЕВОЙ, руководителя отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, значение дифференциального диагноза в ревматологии трудно переоценить, учитывая вариабельность течения заболеваний и наличие перекрестных симптомов.

При болевом синдроме следует дифференцировать поражение сустава от поражения околосуставных тканей или мышц. В первом случае необходимо установить, спровоцировано оно воспалением (артрит) или носит невоспалительный характер (артроз). При выявлении артрита важно дифференцировать полиартрит (симметричный артрит кистей) с моно- или олигоартритом. Последний



Профессор, д.м.н.
Л.И. Алексеева

³ Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // Semin. Arthritis Rheum. 2014. Vol. 44. № 3. P. 253–263.

⁴ Olariu L., Pyatigorskaya N., Dumitriu B. et al. 'In vitro' chondro-restitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures // Romanian Biotechnological Letters. 2016. Vol. 22. № 6. P. 12047–12053.



характеризуется острым воспалением, асимметричным поражением суставов нижних конечностей, болью в крупных суставах, усиливающейся после нагрузок.

При подозрении на моно- или олигоартрит крупных суставов настоятельно рекомендуется провести дифференциальную диагностику с дебютом ревматоидного артрита (РА) (повышение скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного белка, ревматоидного фактора, обнаружение антител к циклическому цитруллинированному пептиду, утомляемость), дебютом спондилоартропатии (боли в ягодичах, спине, инфекция и т.д.), кристаллического артрита (острый дебют, гиперемия, повышенный уровень мочевой кислоты и т.д.).

Существенную помощь в дифференциальной диагностике артрита оказывает оценка возраста пациента, признаков артрита и рентгенологических показателей.

Поскольку течение ОА характеризуется вариабельностью, для облегчения диагностики врачи первичного звена могут использовать диагностический алгоритм ОА, включающий симптомы тревоги («красные флажки») при боли в суставах⁵.

Сложнее всего дифференцировать поражение мелких суставов кистей. Поражение нескольких суставов кистей, их длительная припухлость, персистирующая боль, наличие псориаза, перименопаузы дают основание врачу общей практики направить больного на консультацию к ревматологу.

Ревматоидный артрит нужно диагностировать как можно раньше, потому что своевременно начатое рациональное лечение обуслов-

ливает лучший исход, сдерживая прогрессирование болезни и предотвращая потерю трудоспособности. Согласно алгоритму ранней диагностики ревматоидного артрита, показаниями для направления пациента к ревматологу являются наличие более трех воспаленных суставов, поражение пястно-фаланговых, плюснефаланговых суставов, положительный тест на сжатие и утреннюю скованность более 30 минут.

Важно помнить, что до постановки диагноза назначать глюкокортикостероиды не следует.

В рекомендациях Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) 2016 г. по ведению больных ранним артритом указано, что пациент с перечисленными выше признаками должен быть осмотрен ревматологом в течение первых шести недель. При риске персистенции следует назначить базисные противовоспалительные препараты как можно раньше, даже в отсутствие классификационных критериев воспалительного ревматического заболевания. «В идеале в первые три месяца», – уточнила выступающая. Более того, согласно рекомендациям EULAR, врачу первичного звена следует обратить внимание на наличие артралгии, так как она ассоциируется с повышенным риском развития РА. К основным параметрам артралгии в отсутствие клинических признаков артрита относятся:

- наличие симптомов менее года;
- локализация симптомов в мелких суставах;
- утренняя скованность более 60 минут с наибольшей выраженностью в утренние часы;

- затруднение при сжатии пальцев в кулак.

К рентгенографическим признакам остеоартрита следует отнести локальное сужение суставной щели, наличие краевых остеофитов, склероза, остеохондральных телец. Для эрозивного ОА характерны субхондральные эрозии. При псориатическом артрите отмечаются пролиферативные краевые эрозии, увеличенная плотность кости, при РА – непролиферативные краевые эрозии и остеопения.

Согласно рекомендациям EULAR, инструментальные методы диагностики, такие как ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография, чаще всего используются для прогноза прогрессирования недифференцированной артропатии. Они также могут применяться для подтверждения диагноза РА⁶.

Как уже отмечалось, своевременно поставленный диагноз и раннее назначение терапии способствуют лучшему исходу. Установлено, что более раннее начало терапии базисными противовоспалительными препаратами больных РА приводит к более выраженному снижению эрозивных процессов⁷. В то же время через 10–15 лет от начала РА в случае несвоевременной постановки диагноза и в отсутствие адекватного лечения примерно 90% пациентов теряют трудоспособность, треть из них становятся инвалидами⁸.

В настоящее время в распоряжении специалистов имеются классификационные критерии ОА суставов кистей. Они позволяют поставить диагноз, не прибегая к инструментальным методам

⁵ Martel-Pelletier J., Maheu E., Pelletier J.P. et al. A new decision tree for diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts // Aging. Clin. Exp. Res. 2019. Vol. 31. № 1. P. 19–30.

⁶ Colebatch A.N., Edwards C.J., Østergaard M. et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2013. Vol. 72. № 6. P. 804–814.

⁷ Чичасова Н.В., Владимиров С.А., Имамединова Г.Р. и др. Функциональные исходы ревматоидного артрита при различных способах противовоспалительной терапии // Научно-практическая ревматология. 2010. Т. 48. № 2. С. 30–36.

⁸ Фолмеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А. и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER) // Научно-практическая ревматология. 2010. № 1. С. 50–60.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

исследования. Чувствительность данного метода составляет 93%, специфичность – 91%.

Среди инструментальных методов диагностики остеоартрита крупных и мелких суставов золотым стандартом остается рентгенологическое исследование.

В обновленных рекомендациях EULAR 2018 г. также представлены современные немедикаментозные и медикаментозные методы лечения остеоартрита суставов кистей⁹. Среди них отсутствует такой метод терапии, как внутрисуставное введение гормональных препаратов, а также гиалуроновой кислоты, поскольку не получено доказательств того, что такой метод способствует купированию боли, замедлению прогрессирования заболевания.

Доказательства эффективности генно-инженерных биологических препаратов в лечении ОА суставов кистей также не представлены, поэтому они не вклю-

чены в список препаратов, рекомендованных для терапии ОА рассматриваемой локализации.

На данный момент времени на первый план выходят препараты, в состав которых входит хондроитин сульфат. Их эффективность при ОА суставов кистей доказана. Известно, что ремоделирование субхондральной кости – один из признаков прогрессирования остеоартрита. Хондроитин сульфат способен уменьшать резорбцию субхондральной кости, повышая экспрессию остеопротегерина (OPG), снижая экспрессию генов RANKL и увеличивая экспрессию OPG/RANKL¹⁰. Хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат входят в состав препарата Алфлутоп.

Положительное влияние Алфлутопа на субхондральную кость продемонстрировано в многоцентровом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании. Через два года наблюдения в группе Алфлутопа в отличие от

группы плацебо отмечалась выраженная положительная динамика маркеров деградация хряща. Так, в группе Алфлутопа показатель СТХ-II снизился с $5,60 \pm 4,40$ до $4,08 \pm 3,10$ нг/ммоль, в группе плацебо увеличился с $4,40 \pm 2,97$ до $4,60 \pm 3,60$ нг/ммоль¹¹.

В настоящее время проводится многоцентровое международное исследование с участием специалистов НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой по определению критериев ранней диагностики остеоартрита. Разработанный совместно с французскими специалистами алгоритм диагностики ОА на этапах оказания медицинской помощи уже прошел апробацию и получил хорошие отзывы. «Врач первичного звена должен иметь четкий алгоритм, позволяющий провести диагностику на начальном этапе и своевременно направить пациента к ревматологу», – пояснила профессор Л.И. Алексеева в заключение.

Остеоартрит и сопутствующие патологии

Время костно-мышечных заболеваний неуклонно растет. Как отметила профессор кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, заслуженный врач РФ, д.м.н. Надежда Александровна ШОСТАК, оно значительно возросло в Европе с 2000 по 2015 г.

и даже коррелирует с ВВП на душу населения. Кроме того, установлено, что именно костно-мышечные заболевания занимают второе место по показателю «годы, прожитые с инвалидностью»¹². По прогнозам экспертов, к 2030 г. остеоартрит станет самой распространенной причиной инвалидизации населения¹³.

Остеоартрит относится к заболеваниям с высоким риском раз-



Профессор, д.м.н.
Н.А. Шостак

⁹ Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2019. Vol. 78. № 1. P. 16–24.

¹⁰ Tat S.K., Pelletier J.P., Vergés J. et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study // Arthritis Res. Ther. 2007. Vol. 9. № 6. P. R117.

¹¹ Алексеева Л.И., Шарипова Е.П., Таскина Е.А. 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. Т. 51. № 5. С. 532–538.

¹² The world-wide burden of musculoskeletal diseases: A systematic analysis of the World Health Organization Burden of Diseases Database // www.researchgate.net/publication/332443983_The_world-wide_burden_of_musculoskeletal_diseases_A_systematic_analysis_of_the_World_Health_Organization_Burden_of_Diseases_Database.

¹³ Palazzo C., Ravaut J.F., Papelard A. et al. The burden of musculoskeletal condition // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 3. P. e90633.



вития коморбидных состояний. Часто он сочетается с артериальной гипертензией, дислипидемией, другими костно-мышечными заболеваниями и неврологическими патологиями. У таких больных, как правило, повышен уровень мочевой кислоты¹⁴. Кроме того, остеоартрит ассоциируется с повышением риска общей смерти в 1,5 раза, а риска сердечно-сосудистой смерти у больных старше 35 лет – в 1,7 раза. Такие показатели обусловлены снижением уровня физической активности, наличием сопутствующих заболеваний и побочными эффектами препаратов, используемых при лечении ОА¹⁵.

Сделав краткий экскурс в историю, профессор Н.А. Шостак констатировала, что еще в XIX в. знаменитый французский врач Ш.-Ж. Бушар писал, что у пациентов с артропатиями и их родственников часто встречаются диабет, ожирение, камни в желчных и мочевых путях, ранний атеросклероз, мигрень, бронхиальная астма и экзема. Данный феномен он назвал артритизмом.

Термин «коморбидность» был введен в 1970 г. американским врачом-эпидемиологом А. Фейнштейном. Он продемонстрировал данное явление на примере ухудшения прогноза у пациентов с острой ревматической лихорадкой, одновременно страдающих несколькими заболеваниями.

Каков портрет пациента с ОА и коморбидностью? Это больной пожилого или старческого возраста с болевым синдромом и персистирующим воспалением в суставах, страдающий разными патологиями внутренних органов (ожирением, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, ишемической болезнью сердца,

артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, с последствиями нарушения мозгового кровообращения).

В качестве примера профессор Н.А. Шостак представила клиническое наблюдение.

Пациентка, 60 лет. Обратилась с жалобами по поводу боли в коленных суставах в течение пяти лет. Последний год отмечала припухлость коленных суставов, ночную боль и утреннюю тугоподвижность в коленных суставах в течение 10–15 минут.

Самостоятельно в течение года принимала парацетамол 2 г/сут, глюкозамина сульфат 1500 мг/сут. Лечение не приносило облегчения. Стало трудно ходить более 100 м по ровной поверхности, подниматься и спускаться по лестнице.

У пациентки несколько сопутствующих заболеваний: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения второго функционального класса (принимает аспирин 100 мг, бисопролол 2,5 мг, розувастатин 10 мг/сут), артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность степени 2А (периндоприл 5 мг, амлодипин 10 мг, гипотиазид 25 мг/сут), ожирение второй степени, хроническая венозная недостаточность, менопауза.

Объективные данные: коленные суставы увеличены в объеме за счет деформации и экссудативных изменений, движения активные и пассивные умеренно ограничены в объеме из-за боли, пальпация обоих коленных суставов болезненна по медиальной поверхности, при сгибании в коленных суставах отмечается параартикулярный хруст.

Клинический анализ крови: мочевая кислота – 510 мкмоль/л, общий холестерин – 6,2 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 3,6 ммоль/л, триглицериды – 2,79 ммоль/л, С-реактивный белок – 10 мг/л.

У данной пациентки остеоартроз с выраженным болевым синдромом и низкой эффективностью предыдущей терапии. В то же время, учитывая сопутствующие заболевания, ей необходимо рекомендовать продолжать дезагрегантную терапию.

Какое лечение назначить?

Согласно новым рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза 2019 г., выбор тактики лечения зависит от степени сердечно-сосудистого риска. Показан более активный подход к лечению – целевой уровень липопротеинов низкой плотности должен составлять 50% и менее от исходного. При уровне липопротеинов высокой плотности менее 1,4 ммоль/л риск очень высок, поэтому нет разницы между первичной и вторичной профилактикой. При повышении уровня триглицеридов более 1,5 ммоль/л рекомендуется начинать терапию высокими дозами эйкозапентаеновой кислоты (омега-3) вне зависимости от того, проводится лечение статинами или нет.

Существует также экспертное заключение по диагностике и лечению пациентов с гиперурикемией, также подверженных высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний¹⁶. В частности, при наличии двух факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, острое нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда, хроническая

¹⁴ Swain S., Sarmanova A., Coupland C. et al. Comorbidities in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Arthritis Care Res.* (Hoboken). 2019. [Epub ahead of print].

¹⁵ Nüesch E., Dieppe P., Reichenbach S. et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study // *BMJ.* 2011. Vol. 342. ID d1165.

¹⁶ Borghi C., Tykarski A., Widecka K. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk // *Cardiol. J.* 2018. Vol. 25. № 5. P. 545–563.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

болезнь почек) необходимо снизить уровень мочевой кислоты менее 5 мг/дл (< 300 мкмоль/л), в отсутствие указанных факторов – до 6 мг/дл (< 360 мкмоль/л). Препаратом первого ряда является аллопуринол 100 мг/сут с последующей титрацией дозы до 300–600 мг/сут.

Важной составляющей медикаментозного лечения ОА являются НПВП. Однако терапия НПВП характеризуется высоким риском осложнений.

Удручающими оказались результаты первого исследования по оценке посреднической роли НПВП в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при ОА¹⁷. В исследовании приняли участие 7743 пациента. Было доказано, что 41% от общего влияния остеоартроза на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний опосредовано приемом НПВП. Доля вторичных исходов, обусловленных НПВП, составила для хронической сердечной недостаточности 23%, ишемической болезни сердца 56%, острого нарушения мозгового кровообращения 64%.

Доказано, что риск инфаркта миокарда повышен при приеме любых НПВП. Так, инфаркт миокарда может развиваться в течение семи дней после инициации приема ибупрофена, диклофенака и напроксена, а также в течение 30 дней непрерывного приема цефекоксима¹⁸.

Диклофенак ассоциируется с повышенным риском геморрагического инсульта. Одновременное использование аспирина, ривароксабана и НПВП считается значимым предиктором кровотечения в желудочно-кишечном тракте у пациентов пожилого

возраста. Риск увеличивается в 39,77 раза¹⁹.

В связи с этим рекомендуется назначать НПВП коротким курсом с учетом относительной безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, в частности селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 (Мовалис) либо альтернативные методы с учетом коморбидности пациента²⁰.

Следует помнить, что отдельным категориям больных НПВП противопоказаны. Это пациенты, перенесшие аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, реконструктивные операции на сонных, мозговых и позвоночных артериях, больные с фибрилляцией предсердий, дестабилизированной хронической сердечной недостаточностью, принимающие аспирин, клопидогрель и пероральные антикоагулянты.

В настоящее время в арсенале врачей есть класс препаратов, способных оказать помощь больным ОА с сопутствующей патологией и при этом характеризующихся высоким профилем безопасности. Это медленно действующие противовоспалительные препараты со структурно-модифицирующим эффектом. К таким препаратам следует отнести Алфлутоп.

Алфлутоп представляет собой сбалансированный комплекс соединений, идентичных хрящевому матриксу человека (хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат и полипептиды, глюкоуроновая кислота – «предшественница» гиалуроновой кислоты, аминокислоты, микро-

Возможные схемы назначения препарата Алфлутоп:

- ✓ при ОА крупных суставов – внутрисуставно по 1–2 мл один раз в три-четыре дня (пять введений с последующим внутримышечным введением по 1 мл ежедневно в течение 20 дней);
- ✓ при генерализованном остеоартрозе – глубоко внутримышечно по 1 мл в день (всего 20 инъекций);
- ✓ при спондилоартрозе – паравертебрально по 0,25 мл в четыре точки (суммарно 1 мл) на уровне двух смежных сегментов позвоночника дважды в неделю (пять введений) с последующим внутримышечным введением по 1 мл ежедневно в течение 20 дней

элементы). Анальгетическое, противовоспалительное и хондропротективное действие Алфлутопа основано на способности:

- снижать активность лизосомальных ферментов;
- подавлять пероксидные радикалы;
- снижать экспрессию провоспалительных цитокинов;
- подавлять синтез NO хондроцитами и синовиоцитами;
- снижать концентрацию С-реактивного белка;

¹⁷ Atiqzaman M., Karim M.E., Kopec J. et al. Role of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the association between osteoarthritis and cardiovascular diseases: a longitudinal study // *Arthritis Rheumatol.* 2019. [Epub ahead of print].

¹⁸ Bally M., Dendukuri N., Rich B. et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data // *BMJ.* 2017. Vol. 357. ID j1909.

¹⁹ McDonald D.D. Predictors of gastrointestinal bleeding in older persons taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Results from the FDA adverse events reporting system // *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* 2019. Vol. 31. № 3. P. 206–213.

²⁰ Карамеев А.Е. Мелоксикам: «золотая середина» нестероидных противовоспалительных препаратов // *Терапевтический архив.* 2014. Т. 86. № 5. С. 99–105.



- стимулировать активацию хондроцитов;
- стимулировать синтез гиалуроновой кислоты;
- подавлять деградацию хондроцитов.

Результаты многоцентрового слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, проведенного Л.И. Алексеевой и соавт., свидетельствуют, что Алфлутоп уменьшает боль в суставах, снижает потребность в НПВП, замедляет рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов, достоверно увеличивает ответ на терапию. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности, что делает возможным назначение Алфлутопа пациентам с желудочно-кишечными и сердечно-сосудистыми заболеваниями¹¹.

В экспериментальном исследовании изучался гастропротективный эффект Алфлутопа на модели язвы желудка у крыс, вызванной приемом диклофенака. Прием Алфлутопа способствовал более быстрому восстановлению нормального синтеза простагландинов E_2 , F_{2a} и, как следствие, эпителизации эрозивно-язвенных дефектов в слизистой оболочке желудка.

Таким образом, клинические и экспериментальные данные демонстрируют обезболивающий, структурно-модифицирующий эффекты препарата Алфлутоп при ОА. Это в совокупности с благоприятным профилем безопасности, в том числе гастропротективным эффектом, обуславливает возможность использования препарата при лечении пациентов с ОА и коморбидными состояниями.

В заключение профессор Н.А. Шостак перечислила возможные схемы назначения препарата Алфлутоп:

- ✓ при ОА крупных суставов – внутрисуставно по 1–2 мл один раз в три-четыре дня (пять введений с последующим внутримышечным введением по 1 мл ежедневно в течение 20 дней);
- ✓ при генерализованном остеоартрозе – глубоко внутримышечно по 1 мл в день (всего 20 инъекций);
- ✓ при спондилоартрозе – паравerteбрально по 0,25 мл в четыре точки (суммарно 1 мл) на уровне двух смежных сегментов позвоночника дважды в неделю (пять введений) с последующим внутримышечным введением по 1 мл ежедневно в течение 20 дней.

Курс лечения целесообразно повторить через шесть месяцев.



К.м.н.
Е.А. Трофимов

Патология связочного аппарата и ассоциированных с ним структур относится к «малой» ревматологии. Она возникает вследствие травмы или длительных биохимических нарушений и характеризуется локальным воспалением, болью и нарушением функции в данной области. По словам к.м.н. Евгения Александровича ТРОФИМОВА, доцента кафедры терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к «малой» ревматологии можно отнести тендинит мышц вращаю-

«Малая» ревматология: несистемная ревматическая патология верхней конечности

щей манжеты плеча, ОА плечевого сустава, ОА акромиально-ключичного сустава, адгезивный капсулит, кальцифицирующий тендинит, артрит плечевого сустава.

На сегодняшний момент существует несколько тестов, позволяющих в рамках первичного приема оценить поражение мышц вращающей манжеты плеча и бицепса: тест Хокинса, тест падения руки, тест пустой банки, тест наружной ротации, тест подлопаточной мышцы, тест Спида. Все они сопоставимы по чувствительности и специфичности.

Диагностические тесты позволяют определить также патологии, которые сопровождаются болевым синдромом локтевого сустава и кисти. К таковым относятся латеральный и медиальный эпикондилит, синдром де Кервена, теносиновит сгибателя пальцев, синдром запястного канала.

Следует учитывать, что «малая» ревматология может быть связана с «большой» ревматологией, требующей серьезного вмешательства.

Необходимо помнить, что поражение околосуставных тканей может быть проявлением системного заболевания как ревматической, так и иной природы. Заподозрить наличие жизнеугрожающего заболевания при локальной ревматической патологии помогают «красные флажки»:

- ✓ отсутствие четкой связи симптомов с травмой или повторяющимися нагрузочными движениями;
- ✓ наличие энтезопатии разных областей, не связанных функционально;
- ✓ признаков мочеполовой и кишечной инфекции;
- ✓ признаков системной воспалительной активности (лихорадка, повышение скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом);
- ✓ признаков системного заболевания (ревматической болезни, воспалительное заболевание кишечника, рак или нарушение обмена веществ);



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ
В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



- 💧 Достоверное уменьшение боли
- 💧 Улучшение функции суставов
- 💧 Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- 💧 Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*

ПОВЫШАЕТ УРОВЕНЬ ЗАЩИТНЫХ P_g В СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА**



БИОТЕХНОС
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8 (495) 150-24-71
www.alflutop.ru

* Л.И. Алексеева, Е.П. Шарাপова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Много-центровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом-и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177.

** В.Н. Дроздов и соавт. Алфлутоп — в современной симптом-модифицирующей терапии остеоартрита. Терапевтический архив. 2019, №5.



РУП.012210/01

ЗдоровьеСуставов.рф

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Реклама



✓ признаков локальной инфекции – яркая гиперемия и выраженный отек, резкая (дергающая) боль в покое, повреждение кожных покровов над пораженным участком.

Ревматическая патология околоос-тавных мягких тканей зачастую протекает доброкачественно с высокой вероятностью выздоровления при применении медикаментозной терапии в комплексе с немедикаментозной. Особое значение отводится использованию локальной техники введения местных анестетиков, глюкокортикостероидов, хондропротекторов, НПВП. Локальное введение препарата позволяет максимально воздействовать на орган-мишень, достигая максимальной концентрации лекарства в целевом органе, лечить орган, определяющий трудоспособность²¹.

Преимущество препарата Алфлутоп обусловлено высокой биологической активностью и многокомпонентностью действия. В ряде исследований была доказана его эффективность в лечении несистемной ревматической патологии верхней конечности. В одном из исследований приняли участие 15 пациентов с энтезопатией надостной и/или подлопаточной мышц с недостаточно эффективным предшествующим лечением (НПВП, инъекции гиалуроновой кислоты, аппликационная терапия, физиотерапевтическое лече-

ние)²¹. Каждому пациенту за одну процедуру в болевые точки, соответствующие анатомическому расположению энтезисов пораженных мышц, вводили 2 мл Алфлутопа с 0,25%-ным раствором новокаина. Процедуру проводили два раза в неделю, всего пять процедур на курс. Сопутствующая терапия предполагала прием НПВП в том же режиме и тех же дозах, что и до лечения Алфлутопом.

Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности Алфлутопа. Так, значимого улучшения и улучшения достигли 13 пациентов. В двух других случаях положительная динамика отсутствовала. Выраженность болевого синдрома, оцениваемого по визуальной аналоговой шкале, снизилась в два раза – с $65,3 \pm 8,4$ до $31,7 \pm 5,6$ мм ($p < 0,05$), существенно увеличился объем движений – с $37,6 \pm 6,2$ до $137,4 \pm 12,7^\circ$. При этом дозу НПВП удалось снизить на 30–70%.

В другом исследовании приняли участие шесть пациентов с эпикондилитами с аналогичной предшествующей терапией без положительного эффекта²¹. Каждому пациенту два раза в неделю в одну болевую точку вводили 2 мл Алфлутопа с 0,25%-ным раствором новокаина, всего пять сеансов. На фоне лечения значительное улучшение и улучшение отмечалось у пяти пациентов. У одного больного динамика отсутствовала.

Проведен ряд исследований по оценке плейотропных эффектов препарата Алфлутоп. В исследовании В.Н. Дроздова и соавт. (2005) у пациентов с ОА определяли уровень простагландинов E_2 и F_{2a} на фоне применения НПВП (диклофенака) и Алфлутопа. На основании полученных результатов авторы исследования сделали вывод: Алфлутоп оказывает гастропротективное воздействие за счет восстановления выработки простагландинов слизистой оболочки желудка²². У пациентов с системной и несистемной ревматической патологией может присутствовать комбинированный болевой синдром, включая нейропатическую боль. Подходы к лечению нейропатической боли были предложены экспертами Европейского неврологического общества. Такая терапия предполагает три ступени. На первой показан прием прегабалина или габапентина. Их анальгетическая эффективность носит дозозависимый характер. Доза препарата определяется индивидуально.

Завершая выступление, Е.А. Трофимов подчеркнул, что лечение несистемной ревматической патологии верхней конечности у коморбидных больных требует взвешенного выбора НПВП, рассмотрения возможности его локального введения и применения в комбинации с препаратом Алфлутоп для повышения эффективности и безопасности терапии.

Заключение

Поскольку ОА остается частой причиной инвалидизации, а результаты лечения во многих случаях не оправдывают ожидания, разрабатываются все новые подходы к терапии. В настоящее время делается акцент на применении структурно-модифицирующих препаратов, в частности Алфлутопа, который

позволяет корректировать низкоинтенсивное воспаление, лежащее в основе развития и прогрессирования ОА. Алфлутоп обладает высокой биологической активностью благодаря наибольшему сходству состава с матриксом гиалинового хряща.

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют об

обезболивающим, противовоспалительным и хондропротективным действием Алфлутопа при ОА, что в сочетании с благоприятным профилем безопасности и плейотропными эффектами (гастропротективное действие) обуславливает целесообразность его широкого применения у пациентов с коморбидными состояниями, в первую очередь с желудочно-кишечными и сердечно-сосудистыми заболеваниями. ☺

²¹ Хитров Н.А. Локальная инъекционная терапия поражений параартикулярных тканей // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. № 11. С. 44–50.

²² Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Применение Алфлутопа у больных остеоартрозом с НПВС-гастропатией // Фарматека. 2005. № 20 (115).



План мероприятий Ассоциации врачей амбулаторной реабилитации на первое полугодие 2020 г.

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в научно-практических мероприятиях

Дата	Наименование	Место проведения
07.02	Ежегодная конференция «Реабилитация пациентов неврологического профиля: медицинская, физическая, нейропсихологическая»	Ростов-на-Дону
14–15.02	Ежегодный конгресс «Здоровый позвоночник»	Санкт-Петербург
18.02	II Ежегодная конференция «Реабилитация после ОНМК. Восстановление движения в суставах»	Псков
26.02	II Ежегодная конференция «Реабилитация после ОНМК. Восстановление движения в суставах»	В. Новгород
13.03	Ежегодная конференция по восстановлению в амбулатории «Вера пациента превыше всего»	Петрозаводск
21.03	III НПК «ОНМК. Боль. Движение. Дегенеративные заболевания суставов»	Вологда
26.03	Научно-практическая конференция «Реабилитация»	Санкт-Петербург
03.04	Ежегодная конференция «Восстановление и профилактика неврологических пациентов»	Архангельск
10.04	Ежегодная конференция «Восстановление в терапии и ортопедии: артрозы, травмы, хронические заболевания ОДА»	Ростов-на-Дону
14.04	Конференция «Восстановление в неврологии и терапии»	Симферополь
20.04	Научно-практическая конференция «Боль. Движение. Дегенеративные заболевания суставов»	Сыктывкар
24.04	Ежегодный конгресс «Реабилитация в гериатрии»	Санкт-Петербург
25.05	I Ежегодная конференция «Реабилитация детей»	Санкт-Петербург
30.05	Ежегодная конференция «Реабилитация в неврологии»	Ленинградская область, Тихвин
08.06	III Ежегодная конференция «ОНМК. Боль. Движение. Дегенеративные заболевания суставов»	Калининград
20.06	Российский конгресс «Вернуть утраченное»	Санкт-Петербург
25.06	Ежегодная конференция «Реабилитация в неврологии и гериатрии»	Воронеж
26–27.06	III Ежегодный российский конгресс по реабилитации «Здоровый позвоночник»	Ростов-на-Дону
29.06	Научно-практическая конференция «Кинезитерапия»	Майкоп

Оргкомитет:

тел. +79516665866, e-mail: inforehab@mail.ru, www.medical-rehab.net



Место Алфлутопа в лечении периартритов

Поражение параартикулярных тканей суставов, или периартрит, является одной из самых частых причин первичного обращения взрослого населения за ревматологической помощью. Пациенты, как правило, жалуются на боль, которая является следствием воспалительных и дегенеративных процессов. Перспективным методом локальной терапии данной патологии считается местное введение препарата Алфлутоп. Не случайно особый интерес у участников Всероссийского конгресса с международным участием «Дни ревматолога – 2019» вызвал доклад заведующего ревматологическим кабинетом Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ, д.м.н. Николая Аркадьевича ХИТРОВА. Выступающий сделал акцент на возможностях применения препарата Алфлутоп в лечении периартритов.



Параартикулярные ткани – совокупность околосуставных и отдаленных от суставов тканей. Наиболее слабым звеном считается энтезис – место прикрепления сухожилия, связки, суставной сумки или фасции к кости. Не случайно энтезит (воспаление в энтезисе) и энтезиопатия (патология энтезисов) занимают лидирующие позиции среди разных поражений параартикулярных тканей.

Основным клиническим проявлением патологии является боль. Известно, что поражения опорно-двигательного аппара-

та прежде всего различаются по характеру боли. Если при остеоартрите боль механическая и усиливается при движениях, при артрите – воспалительная и постоянная, при нейропатии – не связана или мало связана с движением, то при периартрите боль возникает при определенных движениях.

Причины развития периартритов можно разделить на первичные и вторичные. К первичным причинам относятся острая травма, хроническая травматизация, хроническая механическая перегрузка. К вторичным – заболевания опорно-двигательного аппарата (остеоартриты, артриты, спондилоартриты, синдром дисплазии соединительной ткани), эндокринно-обменные нарушения (сахарный диабет, изменение жирового и кальциевого обмена, гиповитаминоз), нейротрофические нарушения, сосудистые расстройства, иммунные реакции, беременность.

Для диагностики периартрита используют ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию. По мнению

докладчика, для выявления заболевания лучше проводить рентгенологическое исследование. Так, энтезиопатии характеризуются кальцификацией, костным ремоделированием, эрозиями костей в местах прикрепления сухожилий и связок.

Плечевой сустав без преувеличения можно назвать периартритическим органом. Большая доля периартритов плеча представлена тенномиозитами мышц, составляющих так называемую манжету ротаторов плеча. Чаще всего поражаются дистальные отделы надостной и подлопаточной мышц в местах их прикрепления.

Механизм патологических изменений и боли связан с ущемлением мягкотканых структур костными структурами. Симптом столкновения демонстрируется с помощью пробы Дауборна, в отечественной литературе известной как тест болезненной дуги. Если при подъеме с отведением руки во фронтальной плоскости боль возникает на уровне 60–120°, скорее всего больной страдает бурситом. Возникновение боли



Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматолога – 2019»

при отведении руки на 160–180° позволяет предположить патологию акромиально-ключичного сустава, когда сустав сдавливается поднятой вверх плечевой костью. Если боль сопровождается отведение руки от 0 до 180° (особенно при сопротивлении отведению), можно заподозрить патологию надостной мышцы¹.

Н.А. Хитров подчеркнул необходимость дифференцировать периаартрит плеча от вертеброгенной цервикалгии. Для вертеброгенной цервикалгии характерна боль при перкуссии и движении шеи. При этом она распространяется по всей руке. Кроме того, отмечаются сенсорные, моторные и трофические нарушения в конечности.

Среди периаартритов локтевого сустава выделяют внешний (локоть игрока в теннис) и внутренний (локоть игрока в гольф) эпикондилит. Наиболее распространен внешний эпикондилит.

При эпикондилите пациент обычно точно указывает место наибольшей болезненности, соответствующее наружному надмыщелку плечевой кости².

На патологию мягких тканей среди заболеваний, индуцирующих боль в области спины, приходится 72%³. Нередкой причиной являются тендиниты и энтезиты в месте прикрепления *musculus sacrospinalis*, перехода длинной спинной мышцы в сухожилие, прикрепления *musculus gluteus maximus*, перехода *musculus tensor fasciae latae* в ягодичную фасцию, в поперечно-крестцовом сочленении, в месте повреждения над- и межостных связок^{4, 5}. Данные

заболевания просты в диагностике и хорошо поддаются лечению. В качестве проявления энтезита некоторые авторы рассматривают грудино-ключичный и грудино-реберный хондрит (синдром Титце). Отмечается неспецифический обратимый болезненный отек второго (в 60% случаев) или третьего реберного хряща. Боль четко локализована, может иррадиировать по передней поверхности грудной клетки, в надплечье и шею. Иногда регрессирует спонтанно через две-три недели и более. Покраснение, повышение температуры и другие изменения кожи над областью поражения отсутствуют⁶.

В отношении тазобедренного сустава – наиболее часто встречается поражение ягодичной мышцы, бурсит вертельной сумки, энтезит большого вертела. Если боль постоянная, можно предположить вертельный бурсит, усиливается при ходьбе – энтезопатию отводящих мышц.

Распространенными вариантами поражения параартикулярных тканей коленного сустава считаются энтезопатия и теномиозит «гусиной лапки». «Гусиная лапка поверхностная» (*pes anserinus superficialis*) – место прикрепления объединенного сухожилия портняжной, тонкой и полусухожильной мышц на антеро-медиальной поверхности проксимального эпифиза большеберцовой кости⁷.

Если плечо – периаартритный орган, то стопу из-за высокой частоты энтезитов называют энтезитным органом. Одним из наиболее частых проявлений пато-

логии является пяточная шпора. Пяточная шпора располагается в месте энтезиса по ходу прикрепления подошвенной фасции или ахиллова сухожилия к пяточной кости. Поэтому пяточная шпора нередко ассоциируется с подошвенным фасциитом, воспалением ахиллова сухожилия.

В лечении периаартритов ведущее место отводится трем составляющим: исключение провоцирующих факторов, щадящий ограничительный двигательный режим и локальная инъекционная терапия. Показаны также анальгетики, миорелаксанты, седативные препараты. После обострения для улучшения обменно-трофических процессов рекомендуются массаж, лечебная физкультура и т.д.

Поскольку в патогенезе энтезитов главную роль играют энтезитный стресс, энтезитное воспаление и дегенеративная перестройка, в схему лечения следует добавить структурномодифицирующий противовоспалительный препарат. Именно такими свойствами обладает биоактивный препарат Алфлутоп.

В состав Алфлутопа входит комплекс сбалансированных элементов матрикса хряща: сульфатированные гликозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, низкомолекулярные полипептиды (50 000 Мм), глюконовая кислота, свободные аминокислоты, а также микроэлементы (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn), имеющие

¹ Neer C.S. Impingement lesions // Clin. Orth. 1983. Vol. 173. P. 70–77.

² Walz D.M., Newman J.S., Konin G.P., Ross G. Epicondylitis: pathogenesis, imaging, and treatment // Radiographics. 2010. Vol. 30. № 1. P. 167–184.

³ Deyo R.A., Weinstein J.N. Low back pain // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344. № 5. P. 363–370.

⁴ Маркс В.О. Ортопедическая диагностика. Минск: Наука и техника, 1978.

⁵ Dixon A.St., Graber J. Local infection therapy in rheumatic diseases, 1983.

⁶ Подчуфарова Е.В. Скелетно-мышечные боли в грудной клетке // Consilium Medicum. 2006. Т. 8. № 8. С. 33–39.

⁷ Curtis B.R., Huang B.K., Pathria M.N. et al. Pes anserinus: anatomy and pathology of native and harvested tendons // AJR Am. J. Roentgenol. 2019.



большое значение для обменных процессов соединительной ткани.

Такой состав обуславливает высокую биологическую активность препарата, прежде всего в отношении внешних рецепторов клеток, в частности CD44. Доказано, что Алфлутоп способен препятствовать фрагментации внеклеточного матрикса, защищая рецепторы, вовлекаемые в воспалительную реакцию, и блокировать сигнальные пути, активируемые фрагментами матрикса.

В российском двухлетнем рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании симптом- и структурно-модифицирующего действия Алфлутопа было продемонстрировано достоверное различие в абсолютной величине интенсивности боли между группами терапии. В группе Алфлутопа более значимое достоверное снижение боли наблюдалось уже во время первого визита. Структурно-модифицирующее действие Алфлутопа усиливалось к шестому визиту⁸.

Н.А. Хитров кратко перечислил основные механизмы действия Алфлутопа:

- реконструктивный и регенеративный:
 - стимулирует пролиферацию хондробластов;
 - снижает активность гиалуронидазы;
 - увеличивает экспрессию гиалуронан-синтазы;
 - стимулирует синтез агрекана;
 - снижает активность агрекназы (ADAMTS4);
- противовоспалительный – уменьшает внеклеточное вы-

В лечении периартритов ведущее место отводится трем составляющим: исключение провоцирующих факторов, щадящий ограничительный двигательный режим и локальная инъекционная терапия. Показаны также анальгетики, миорелаксанты, седативные препараты. После обострения для улучшения обменно-трофических процессов рекомендуются массаж, лечебная физкультура и т.д.

свобождение провоспалительных цитокинов: интерлейкина 6 и интерлейкина 8;

- антиоксидантный:

- увеличивает активность каталазы;
- уменьшает содержание внутриклеточных супероксиданиона и пероксид водорода.

На восьмой Европейской выставке инноваций и изобретений (май 2016 г.) исследователи наградили золотой медалью и дипломом за изучение влияния Алфлутопа на хондроциты на молекулярно-клеточном уровне.

Полученные ими результаты в совокупности с результатами о вызванной Алфлутопом *in vitro* модуляции важных медиаторов воспаления (интерлейкинов 6 и 8, фактора эндотелиального роста) служат подтверждением хондровосстановительного эффекта^{9,10}. Хондропротективное и противовоспалительное свойства Алфлутопа побудили использовать его для лечения энтезопатий плечевого сустава.

Больному за одну процедуру по трем болевым точкам, соответствующим энтезисам пора-

женных мышц, в стерильных условиях вводят 2 мл Алфлутопа с 15 мл 0,25%-ного новокаина. Процедуру повторяют два раза в неделю. Общее количество инъекций – пять.

Эффективность лечения Алфлутопом периартрита плечевого сустава была продемонстрирована в собственном исследовании. Согласно полученным данным, улучшение отмечалось в 87% случаев.

На сегодняшний день накоплен положительный опыт применения Алфлутопа при разных дегенеративных заболеваниях суставов и позвоночника. Алфлутоп можно вводить внутримышечно, внутрисуставно, периартикулярно, паравертебрально.

На фоне терапии болей в спине улучшение достигается в 92,8% случаев, анзеринита – в 88,9%, эпикондилита – в 90%, трохантерита – в 100% случаев.

В заключение Н.А. Хитров констатировал, что локальное лечение Алфлутопом легко выполнимо, хорошо переносится, имеет выраженный клинический эффект. ☺

⁸ Алексеева Л.И., Шарпова Е.П., Таскина Е.А. 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. Т. 51. № 5. С. 532–538.

⁹ Olariu L., Dumitriu B., Buse E., Rosoiu N. The *in vitro* effect of Alflutop® product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarthritic pathology inflammation // Academy of Romanian Scientists Annals Series on Biological Sciences. 2015. Vol. 4. № 2. P. 7–18.

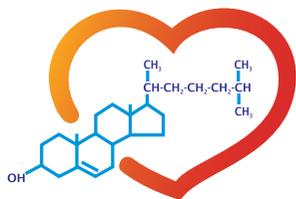
¹⁰ Olariu L., Dumitriu B., Ene D.M. et al. Alflutop® modulates “*in vitro*” relevant mechanisms of osteoarthritic pathology // Academy of Romanian Scientists Annals Series on Biological Sciences. 2017. Vol. 6. № 1. P. 82–99.

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе

10-й Санкт-Петербургской школы (с международным участием) по диагностике и лечению атеросклероза, которая пройдет **22 февраля 2020 года в Санкт-Петербурге**

по адресу: **Батайский пер., д. 3а, гостиница «СокоС Олимпия Гарден»,
станция метро «Технологический институт»**



22/02/2020

Санкт-Петербург

Организационный комитет:

ООО «Семинары,
Конференции
и Форум»

Телефоны:

+7-812-943-36-62
+7-812-339-89-70

e-mail:

conference@scaf-spb.ru

сайт:

www.scaf-spb.ru

Подробную
информацию
об условиях участия
в школе и регистрации
вы можете найти
на сайте

www.scaf-spb.ru

Реклама

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Национальное общество по изучению атеросклероза
- Российское кардиологическое общество
- Санкт-Петербургское отделение Национального общества по изучению атеросклероза
- Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова
- Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины
- Институт профессиональной переподготовки ММЦ «СОГАЗ»
- ООО «Семинары, Конференции и Форумы»

ТЕМЫ ШКОЛЫ

РАЗДЕЛ 1

Хроническая ИБС и острый коронарный синдром как клинические осложнения атеросклероза. Хроническая сердечная недостаточность. Атеротромбоз и антитромботическая терапия. Нарушения сердечного ритма и атеросклероз. Современные парадигмы первичной и вторичной профилактики коронарной болезни сердца. Новые фармакологические возможности лечения коронарного атеросклероза и хронической сердечной недостаточности с позиций обновленной концепции сердечно-сосудистого риска

РАЗДЕЛ 2

Семейные гиперхолестеринемии. Регистр семейных дислипидемий в Российской Федерации. Гиполипидемические лекарственные средства последнего поколения. Модифицированные целевые уровни ХС ЛПНП в свете обновленной стратификации риска. Экстремальный сердечно-сосудистый риск. Комбинированная антиатерогенная и гиполипидемическая терапия

РАЗДЕЛ 3

Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Ранняя профилактика инсульта. Атеросклероз и сопутствующие заболевания печени, почек и эндокринной системы. Метаболический синдром: рациональное соотношение медикаментозной терапии и здорового образа жизни. Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая дислипидемия. Эффективность антидиабетических препаратов у пациентов с риском развития и прогрессирования атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания

РАЗДЕЛ 4

Современная лабораторная и генетическая диагностика нарушений липидного обмена. Новейшие данные о липидных и нелипидных маркерах атерогенеза. Последние достижения инструментальных инвазивных и неинвазивных методов исследования атеросклеротического поражения сосудов

РАЗДЕЛ 5

Обсуждение европейских рекомендаций 2019 года по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза

Темы для дискуссии:

- Роль фиксированных лекарственных комбинаций в эффективной коррекции атерогенных дислипидемий и артериальной гипертензии
- Атеросклероз периферических артерий — согласованные и несогласованные позиции

• **конференции • выставки • семинары •**

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]



Реклама



Журнал для организаторов здравоохранения