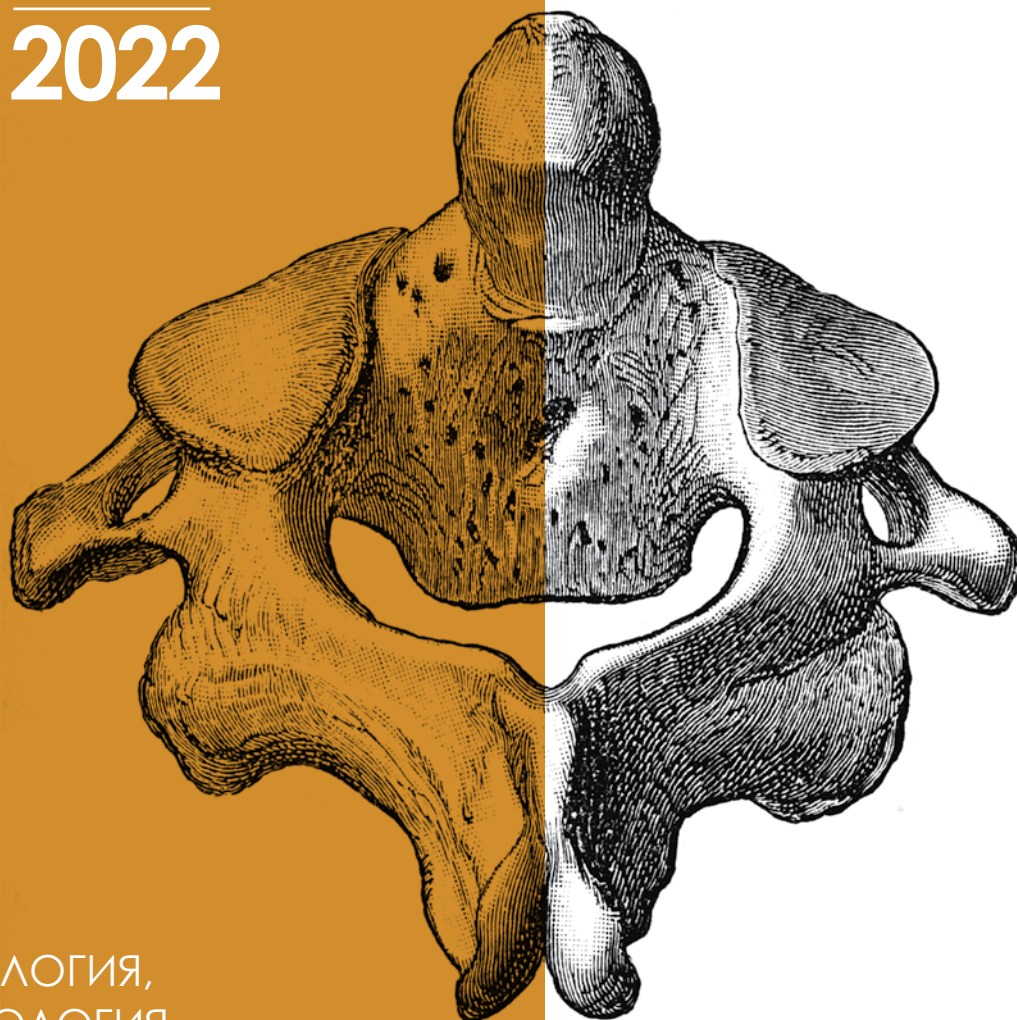


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№ 18 ТОМ 18
2022



РЕВМАТОЛОГИЯ,
ТРАВМАТОЛОГИЯ
И ОРТОПЕДИЯ № 2

Перспективы
применения левалимаба
при ревматоидном
артрите

6

Роль
антибактериальных
препаратов
при реактивных артритах

26

Современный
стандарт лечения
псориатического
артрита

34



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



ИЛ-17 - ключевой фактор патогенеза при аксиальном спондилоартрите и псориатическом артрите^{1,2}

Важно помнить:

- ИЛ17 - ключевой цитокин, который приводит к структурной прогрессии позвоночника при СпА³⁻⁷
- До 70% пациентов с псориатическим артритом имеют аксиальные поражения⁸
- Своевременное ингибирование ИЛ17 позволяет затормозить структурную прогрессию у 80% пациентов со СпА⁹⁻¹¹

* Интерлейкин 17

1. Jandus C et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2307-17. 2. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jul;11(7):415-29. 3. Lories RJ, McInnes IB. *Nat Med* 2012;18:1018-9; 4. van Tol M, et al. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(Suppl. 10):Abstract 981; 5. Baum R, Gravallese EM. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:9-16; 6. Shaw AT, Gravallese EM. *Semin Cell Dev Biol* 2016;49:2-10; 7. Rahman MS, et al. *Bone Res*. 8. Alice B, et al. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.08>. 9. Mease P, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 [suppl 10]. Abstract 2146.82015;3:15005. 10. Braun J, et al. *Ann Rheum Dis* Published Online First: / annrheumdis-2016-209730 <http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2016/12/13/annrheumdis-2016-209730.full.pdf> Last accessed on 17.01.2018. 11. Braun J, Baraliakos X, Deodhar AA, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, Talloczy Z, Porter B. Secukinumab Demonstrates Low Radiographic Progression and Sustained Efficacy through 4 Years in Patients with Active Ankylosing Spondylitis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 [suppl10].<http://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-demonstrates-low-radiographic-progression-and-sustained-efficacy-through-4-years-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis/>. Last accessed on 17.01.2018.

При поддержке
ООО «Новартис Фарма»

ООО «Новартис Фарма»
Москва, Ленинградский пр-т, д. 70, тел.: +7 495 967 12 79
420270/GenMed/A4/03.22/1

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.

Реклама

Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 18.
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)

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 18.
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.E. KARATEEV, Prof., MD, PhD

Advertising Manager
'Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics'
A. RODIONOVA
(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-Петербург)
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)
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-Петербург)
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, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

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)
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 E. KARATEEV, 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)
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, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, 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

Т.У. АРИПОВА, Г.Х. ВИКУЛОВ, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
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, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, 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

T.U. ARIPOVA, G.Kh. VIKULOV, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

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. KHEBNIKOVA,
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

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

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, Г.Х. ВИКУЛОВ, 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 Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

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

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

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, G.Kh. VIKULOV, 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 N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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 эффективность

Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Л. ЛУЧИХИНА
Ингибитор рецепторов интерлейкина 6 левилимаб
в терапии ревматоидного артрита 6

Лекции для врачей

Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.А. СТЕПАНОВА, Е.Л. ЛУЧИХИНА
Методические рекомендации по рентгенологическим
методам исследования при ревматоидном артрите
и анкилозирующем спондилите 12

Б.С. БЕЛОВ, Н.В. МУРАВЬЕВА, Ш.Ф. ЭРДЕС
Современные подходы к диагностике и терапии
реактивных артритов 26

Медицинский форум

Обоснованный выбор таргетной терапии
при псориатическом артрите. Мнение экспертов 34

Contents

Clinical Efficacy

D.E. KARATEEV, E.L. LUCHIKHINA
Interleukin 6 Receptor Inhibitor Levilimab
in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Clinical Lectures

D.E. KARATEEV, E.A. STEPANOVA, E.L. LUCHIKHINA
Practical Guidelines for Radiological
Investigation Methods in Rheumatoid Arthritis
and Ankylosing Spondylitis

B.S. BELOV, N.V. MURAVYOVA, Sh.F. ERDES
Modern Approaches to the Diagnosis and Therapy
of Reactive Arthritis

Medical Forum

A Reasonable Choice of Targeted Therapy
for Psoriatic Arthritis. Expert Opinion

117

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru





Ингибитор рецепторов интерлейкина 6 левелимаб в терапии ревматоидного артрита

Д.Е. Каратеев, д.м.н., проф., Е.Л. Лучихина, к.м.н.

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

Для цитирования: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ингибитор рецепторов интерлейкина 6 левелимаб в терапии ревматоидного артрита. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (18): 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-18-6-10

Наиболее активно развивающейся группой генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита являются ингибиторы интерлейкина 6 (ИЛ-6), что связано с плейотропными эффектами этого важнейшего провоспалительного цитокина, который стимулирует ряд процессов, играющих важную роль в патогенезе заболевания. В реализации биологических эффектов ИЛ-6 большое значение отводится его рецепторам (ИЛ-6R). Активация ИЛ-6R происходит с участием гликопротеина 130 тремя путями: классический путь, транс-сигнализация и транс-презентация. Новым представителем этой группы препаратов является левелимаб – моноклональное антитело IgG1 к ИЛ-6R, которое связывает как растворимые, так и мембранные рецепторы.

Эффективность и безопасность левелимаба были продемонстрированы в исследовании фазы II AURORA и исследовании фазы III SOLAR.

В статье представлены результаты указанных исследований, а также основные положения резолюции регионального экспертного совета ревматологов Москвы и Московской области на тему «Место нового ингибитора ИЛ-6R левелимаба в терапии пациентов с ревматоидным артритом», заседание которого состоялось 18 декабря 2021 г. в Москве. Совет экспертов подтвердил, что левелимаб рекомендуется для широкого применения у пациентов с активным ревматоидным артритом при недостаточной эффективности или непереносимости традиционных синтетических базисных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, интерлейкин 6, генно-инженерные биологические препараты, левелимаб

Ревматоидный артрит (РА) – одно из распространенных и наиболее социально значимых иммуновоспалительных ревматических заболеваний [1]. В соответствии с современными рекомендациями при ведении больных РА необходимо придерживаться принципов лечения до достижения цели [2, 3], что обуславливает назначение современных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП), таких как ингибиторы янус-киназ (JAK), подавляющему большинству пациентов, недостаточно отвечающих на терапию метотрексатом (МТ). При РА потребность в ГИБП или тсБПВП достигает 28–81% в зависимости от популяции [4–6]. Примерно 20% пациентов с резистентным РА для достижения как минимум низкой активности болезни требуется последовательное назначение трех ГИБП и более [7]. В настоящее время в российской клинической практике для лечения тяжелых вариантов РА используются четыре группы ГИБП:

- 1) ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО-α) – инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб пэгол, голимумаб;
- 2) ингибиторы интерлейкина 6 (ИЛ-6) – олокизумаб, а также его рецепторов (ИЛ-6R) – тоцилизумаб, сарилумаб, левелимаб;
- 3) анти-В-клеточные препараты – ритуксимаб;
- 4) анти-Т-клеточные препараты, в частности ингибиторы костимуляции Т-лимфоцитов, – абатацепт.

Наиболее активно развивающейся группой ГИБП для лечения РА являются ингибиторы ИЛ-6 [8]. Это связано с плейотропными эффектами этого важнейшего провоспалительного цитокина, который стимулирует ряд процессов, играющих важную роль в патогенезе РА [9–11]:

- пролиферацию, дифференцировку, выживаемость, функциональную активность лимфоцитов, синовиоцитов, эндотелиоцитов, остеокластов, что индуцирует экссудативное и пролиферативное воспаление, неоангиогенез, выработку аутоантител, развитие остеопороза;



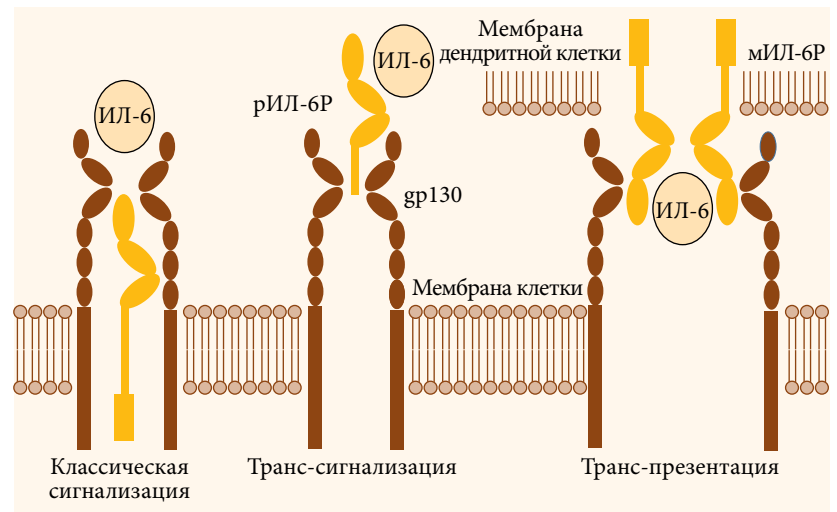
- индукцию синтеза других провоспалительных цитокинов;
- синтез клетками печени острофазовых белков, включая С-реактивный белок и сывороточный амилоид А;
- синтез гепатоцитами гепсидина, гормоноподобного пептида, пептида, регулирующего метаболизм железа в организме, что приводит к анемии хронического воспаления.

Таким образом, ИЛ-6 глобально воздействует на организм, регулируя процессы воспаления на разных уровнях. Кроме того, ИЛ-6 влияет на циркадные ритмы организма, в частности на выработку кортизола [12, 13], что может определять такие типичные симптомы РА, как утренняя скованность, нарушение сна, утомляемость.

Ответ клеток разных тканей на ИЛ-6 осуществляется через активацию JAK/STAT-сигнального пути [14]. Для активации этого сигнального пути ИЛ-6 должен связаться со своим рецепторным аппаратом. Специальный рецептор ИЛ-6 (ИЛ-6Р) связывает ИЛ-6 с наномолярной аффинностью. Однако для передачи сигнала комплекс «ИЛ-6/ИЛ-6Р» должен связаться с гликопротеином 130 (gp130, CD130) – трансмембранным белком, состоящим из пяти доменов гликопротеина фибронектина III и одного иммуноглобулиноподобного домена. Тем самым индуцируется димеризация gp130 и иницируется внутриклеточная передача сигнала от ИЛ-6 через сигнальный путь JAK/STAT [15].

Рецептор ИЛ-6 экспрессируется на поверхности ограниченного числа клеток – на гепатоцитах и некоторых типах иммунных клеток, тогда как gp130 – повсеместно, что соответствует различным функциям ИЛ-6. Данный рецептор оказывает биологическое воздействие с помощью трех различных режимов передачи сигнала (рисунок). При классической сигнализации ИЛ-6 взаимодействует с мембранным ИЛ-6Р (мИЛ-6Р), экспрессируемым в клетках, которые также экспрессируют gp130. При другом режиме передачи сигнала ИЛ-6 связывает растворимый ИЛ-6Р (рИЛ-6Р), который высвобождается после расщепления металлопротеазой ADAM17, а также образуется путем альтернативного сплайсинга мРНК [16]. Комплекс «ИЛ-6/рИЛ-6Р» связывается с gp130, образуя димер, который иницирует внутриклеточную передачу сигнала. Данный процесс получил название «транс-сигнализация» [15]. Относительно недавно был идентифицирован еще один способ передачи сигналов ИЛ-6 – транс-презентация [17]. Этот режим специфичен для дендритных клеток, на мембране которых экспрессируется мИЛ-6Р. Образующийся на поверхности дендритных клеток комплекс «ИЛ-6/мИЛ-6Р» связывается с gp130, экспрессируемым на Т-клетках, для примирования патогенных клеток Th17 [16, 17], вырабатывающих важнейший провоспалительный цитокин – интерлейкин 17. Эти альтернативные способы передачи сигнала ИЛ-6 обуславливают множество вариантов его воздействия на разные клеточные процессы [16].

Ингибция ИЛ-6Р была первым методом влияния на биологические эффекты ИЛ-6 [8, 18]. Выбор в качестве мишени ИЛ-6Р, а не ИЛ-6 объяснялся тем, что концентрация рецепторов характеризуется меньшей индивидуальной вариабельностью, чем концентрации ИЛ-6, что могло значительно упростить выбор дозы и схемы лечения [8, 16].



Режимы активации рецепторов ИЛ-6

Зарегистрированные в России ингибиторы ИЛ-6Р – тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб – имеют сходную структуру. Они представляют собой моноклональные антитела класса G1 (IgG1) к ИЛ-6Р, связывающие как мИЛ-6Р, так и рИЛ-6Р, что обеспечивает воздействие на все режимы активации сигнального пути ИЛ-6/ИЛ-6Р/JAK/STAT.

Ингибция ИЛ-6Р имеет свои особенности по сравнению с другими мишенями при РА – ФНО-α для его ингибиторов, CD20 на В-лимфоцитах для ритуксимаба, CD80/CD86 на Т-лимфоцитах для абатацепта. Вероятно, из-за более комплексного влияния ИЛ-6 на формирование воспаления и других проявлений РА ингибиторы ИЛ-6Р оказались эффективными независимо от метода их назначения – в комбинации с метотрексатом или в виде монотерапии. Уже в первых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) тоцилизумаба, наиболее давно применяющегося препарата из этой группы, отмечалась его высокая эффективность как в комбинации с метотрексатом, так и без него [19]. В исследовании ADACTA тоцилизумаб в виде монотерапии был эффективнее ингибитора ФНО-α адалимумаба [20]. В исследовании AMBITION было продемонстрировано превосходство монотерапии тоцилизумабом над монотерапией метотрексатом у больных, ранее не получавших метотрексат [21, 22]. В исследованиях сарилумаба MOBILITY [23], TARGET [24], MONARCH [25] были получены аналогичные результаты. Они подтвердили возможность применения препарата в виде монотерапии [26–28]. Именно поэтому в международных и российских клинических рекомендациях [2, 3] постулируется целесообразность назначения именно ингибиторов ИЛ-6Р при невозможности назначения МТ и других стандартных синтетических базисных препаратов (другими вариантами могут быть ингибиторы ИЛ-6 и JAK). Однако предпочтительно комбинированное применение ингибиторов ИЛ-6Р с МТ.

Наиболее новым препаратом из группы ИЛ-6Р, зарегистрированным для лечения РА в Российской Федерации,



Характеристика основных исследований левелимаба

Исследование	Количество больных, абс.	Популяция больных	Группы сравнения	Эффективность
AURORA [30]	105	Не ответившие на МТ	ЛВЛ* + МТ Плацебо + МТ	Достижение ACR 20 в группах ЛВЛ у 57,1–77,1%, в группе плацебо у 17,1%
SOLAR [31]	154	Не ответившие на МТ	ЛВЛ* + МТ Плацебо + МТ	Достижение ACR 20 в группе ЛВЛ у 68,6%, в группе плацебо у 38,5% Низкая активность процесса в группе ЛВЛ у 52,0%, в группе плацебо у 5,8%

* Включая группы с разными режимами дозирования.

является левелимаб¹ (ЛВЛ). По данному показанию он разрешен для применения в 2021 г.

Левелимаб представляет собой моноклональное антитело IgG1 к ИЛ-6Р, которое связывает как растворимые, так и мембранные рецепторы.

Препарат выпускается в виде раствора для подкожного введения 180 мг/мл – 0,9 мл (162 мг) в предварительно наполненном шприце. Режим применения – 162 мг/нед. При развитии нежелательных явлений (изменение лабораторных показателей) его можно вводить один раз в две недели [29]. Левелимаб достаточно хорошо изучен при РА в пред-регистрационных исследованиях. Его эффективность была продемонстрирована в РКИ фазы II AURORA [30] и фазы III SOLAR [31] (таблица).

AURORA – многоцентровое РКИ, проведенное в 19 центрах в Российской Федерации и Республике Беларусь. В него были включены 105 лиц с активным РА, недостаточно ответивших на терапию МТ. Некоторые больные до участия в исследовании применяли другие ГИБП, а именно инфликсимаб, этанерцепт, абатацепт. Пациенты были рандомизированы на три группы: группа плацебо, группа ЛВЛ в дозе 162 мг один раз в неделю, группа ЛВЛ в дозе 162 мг один раз в две недели. Через 12 недель изначально получавшие плацебо переводились на ЛВЛ. В двойном слепом периоде к 12-й неделе частота достижения ответа по критериям ACR 20 (American College of Rheumatology) в группах ЛВЛ составила 77,1 и 57,1% соответственно, в группе плацебо – 17,1% ($p < 0,01$ в обоих случаях). К 52-й неделе в группах ЛВЛ частота достижения ремиссии по критериям ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) составила 28,6%.

Исследование фазы III SOLAR также проводилось в Российской Федерации и Республике Беларусь в 19 и двух центрах соответственно. В исследовании приняли участие 154 пациента с активным РА, недостаточно ответивших на терапию МТ в стабильной дозе 15–25 мг/нед в течение четырех недель и более. Опыт применения ГИБП имел место у пяти пациентов. Большинство больных также получали глюкокортикоиды. Участники исследования были рандомизированы в группу ЛВЛ в дозе 162 мг/нед ($n = 102$) или группу

плацебо ($n = 52$), которые применялись в дополнение к МТ. Через 12 недель ответ по ACR 20 был достигнут у 70 (68,6%) пациентов в группе ЛВЛ и 20 (38,5%) пациентов в группе плацебо. Низкая активность РА на 24-й неделе исследования отмечена у 53 (52,0%) получавших ЛВЛ и 3 (5,8%) применявших плацебо. Через 24 недели частота достижения ремиссии по DAS 28 с оценкой скорости оседания эритроцитов в группе ЛВЛ составила 42,2%, в группе плацебо – 1,9%, то есть один пациент.

Таким образом, в РКИ фаз II и III продемонстрировано существенное превосходство ЛВЛ над плацебо у больных РА с недостаточным эффектом на фоне МТ, среди которых также были недостаточно ответившие на ГИБП.

Показатели безопасности ЛВЛ соответствовали таковым других ингибиторов ИЛ-6Р и в целом по группе ГИБП. Среди нежелательных явлений отмечалось повышение уровня холестерина, триглицеридов, активности аланин-аминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Однако такие случаи были редки. Фиксировались также единичные случаи положительного интерферонового теста на *Mycobacterium tuberculosis* и снижения абсолютного числа нейтрофилов и лимфоцитов.

Эффективность ЛВЛ была продемонстрирована в РКИ CORONA при синдроме высвобождения цитокинов вследствие COVID-19 [32].

Необходимо отметить, что 18 декабря 2021 г. в Москве состоялся региональный экспертный совет ревматологов Москвы и Московской области, посвященный месту нового ингибитора ИЛ-6Р левелимаба в терапии пациентов с РА. В работе экспертного совета приняли участие ведущие специалисты-ревматологи Д.Е. Каратеев, А.И. Загребнева, Е.В. Жилиев, Е.Л. Лучихина, Т.В. Мезенова, Е.Н. Симонова, Л.В. Теплова, К.А. Лыткина, Е.А. Шикина, Н.М. Бабадаева и многие другие.

На основании всесторонней оценки имеющихся данных была принята резолюция, которая содержит основные выводы и рекомендации по применению левелимаба при РА. В рамках дискуссии участников регионального совета экспертов были сформулированы следующие основные положения:

- среди ГИБП, зарегистрированных для лечения РА, ингибиторы ИЛ-6Р являются одними из наиболее изученных и длительно используемых в реальной практике;
- с учетом роли ИЛ-6 в патогенезе РА ингибиторы ИЛ-6Р как класс имеют ряд преимуществ перед другими ГИБП;
- при недостаточной эффективности или непереносимости синтетических БПВП, в том числе при их сочетании с глюкокортикоидами, левелимаб, являясь оригинальным ингибитором ИЛ-6Р с выраженной противовоспалительной активностью, позволяет добиться низкой активности болезни или клинической ремиссии у значительной части пациентов, а также предотвратить нарушение функции суставов.

Обобщив результаты клинических исследований и последующего обсуждения, эксперты сделали заключение. 1. Имеющиеся данные проведенных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований

¹ Илсира*, рег. уд. ЛП-006244-050620, ЗАО «БИОКАД».



фаз II и III (BCD-089-2/AURORA, BCD-089-3/SOLAR) позволяют констатировать следующее:

- препарат левалимаб в комбинации с метотрексатом демонстрирует несомненную клиническую эффективность у пациентов, не давших адекватного ответа на лечение метотрексатом, выражающуюся в снижении активности заболевания, повышении функциональных возможностей и улучшении качества жизни;
- препарат левалимаб демонстрирует лечебные эффекты и профиль безопасности, характерные для класса препаратов – блокаторов рецептора ИЛ-6;
- препарат левалимаб может быть рекомендован для лечения пациентов с РА, не достигших целевой активности заболевания на фоне лечения традиционными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами.

2. На основании известных класс-специфических эффектов и данных клинических исследований препарата левалимаб совет экспертов дает следующие рекомендации по его применению:

- а) препарат можно рассматривать как предпочтительный у пациентов с выраженными общими симптомами воспаления: высокие уровни С-реактивного белка, высокий тромбоцитоз, анемия, потеря массы тела, а также у пациентов с АА-амилоидозом;

- б) при оценке эффективности препарата предпочтение следует отдавать индексам активности заболевания, не включающим оценку скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка (например, CDAI);
- с) при контроле безопасности следует тщательно мониторировать те же показатели и с той же частотой, что и при использовании других препаратов класса ингибиторов рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаба, сарилумаба):
 - i) клинический анализ крови, клинический анализ мочи, креатинина, глюкозы, АЛТ, АСТ должен проводиться не менее одного раза в три месяца;
 - ii) липидный спектр крови определяется перед началом лечения и через три месяца;
 - iii) признаки латентной и манифестной туберкулезной инфекции – один раз в шесть месяцев.

3. Необходим последующий анализ данных практического применения препарата левалимаб у больных РА для уточнения профиля безопасности, относительных показаний и противопоказаний для применения, удержания на терапии.

С учетом перечисленного выше левалимаб рекомендуется для широкого применения у пациентов с активным РА при недостаточной эффективности или непереносимости традиционных синтетических базисных противовоспалительных препаратов. ☺

Литература

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит // Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 17–57.
2. Smolen J.S., Landewé R.V.M., Bijlsma J.W.J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (6): 685–699.
3. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации, 2021 // https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250_2. Дата обращения: 29.04.2022.
4. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сагыбалдыев А.М. и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54: 50–62.
5. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54 (2): 138–144.
6. Monchablon C., Gondé H., Pouplin S., et al. Assessment of adherence to disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2020; 39 (1): 207–216.
7. Buch M.H. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77 (7): 966–969.
8. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ингибиторы интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита. *Эффективная фармакотерапия.* 2022; 18 (8): 16–21.
9. Wong P.K., Campbell I.K., Egan P.J., et al. The role of the interleukin-6 family of cytokines in inflammatory arthritis and bone turnover. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (5): 1177–1189.
10. Chung S.J., Kwon Y.J., Park M.C., et al. The correlation between increased serum concentrations of interleukin-6 family cytokines and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei Med. J.* 2011; 52 (1): 113–120.
11. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ингибитор биологических эффектов интерлейкина-6 сарилумаб в терапии ревматоидного артрита. *Медицинский совет.* 2019; 18: 85–91.
12. Steensberg A., Fischer C.P., Keller C., et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 285 (2): E433–437.
13. Погожева Е.И., Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е. Мелатонин и его роль в регуляции циркадного ритма воспалительной реакции при ревматоидном артрит. *Научно-практическая ревматология.* 2008; 46 (3): 54–61.
14. Darnell J.E. Jr., Kerr I.M., Stark G.R. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science.* 1994; 264 (5164): 1415–1421.
15. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8 (9): 1237–1247.
16. Kang S., Narazaki M., Metwally H., Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (5): e20190347.



17. Heink S., Yogev N., Garbers C., et al. Trans-presentation of IL-6 by dendritic cells is required for the priming of pathogenic TH17 cells. *Nat. Immunol.* 2017; 18 (1): 74–85.
18. Kang S., Tanaka T., Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int. Immunol.* 2015; 27 (1): 21–29.
19. Scott L.J. Tocilizumab: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2017; 77 (17): 1865–1879.
20. Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R., et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013; 381 (9877): 1541–1550.
21. Jones G., Sebba A., Gu J., et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (1): 88–96.
22. Jones G., Wallace T., McIntosh M.J., et al. Five-year efficacy and safety of tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis who were methotrexate- and biologic-naïve or free of methotrexate for 6 months: the AMBITION study. *J. Rheumatol.* 2017; 44 (2): 142–146.
23. Huizinga T.W.J., Fleischmann R.M., Jasson M., et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R α in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY part A trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (9): 1626–1634.
24. Fleischmann R., Genovese M.C., Maslova K., et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab over 5 years in patients with rheumatoid arthritis refractory to TNF inhibitors. *Rheumatology (Oxford).* 2021; 60 (11): 4991–5001.
25. Burmester G.R., Lin Y., Patel R., et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (5): 840–847.
26. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Новые возможности медикаментозной терапии ревматоидного артрита: фокус на сарилумаб. *Альманах клинической медицины.* 2019; 47 (5): 461–469.
27. Genovese M.C., Fleischmann R., Kivitz A., Efficacy and safety of sarilumab in combination with csDMARDs or as monotherapy in subpopulations of patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis in three phase III randomised, controlled studies. *Arthritis Res. Ther.* 2020; 22 (1): 139.
28. Burmester G.R., Bykerk V.P., Buch M.H., et al. Sarilumab monotherapy versus sarilumab and methotrexate combination therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021: keab676.
29. Инструкция по применению препарата левилимаб (Илсипра) // https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=32c79daa-70f4-479d-adff-a00e1976abb7&t=. Дата обращения 29.04.2022.
30. Мазуров В.И., Зоткин Е.Г., Гайдукова И.З. и др. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. *Научно-практическая ревматология.* 2021; 59 (2): 141–151.
31. Мазуров В.И., Королев М.А., Пристром А.М. и др. Эффективность и безопасность левилимаба в сочетании с метотрексатом при лечении пациентов с активным ревматоидным артритом, устойчивым к монотерапии метотрексатом (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, SOLAR). *Современная ревматология.* 2021; 15 (4): 13–23.
32. Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protsenko D.N., et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm. Res.* 2021; 70 (10–12): 1233–1246.

Interleukin 6 Receptor Inhibitor Levilimab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

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

Moscow Regional Research and Clinical Institute

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

The inhibitors of the biological effects of interleukin 6 (IL-6) are the most actively developing group of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) due to pleiotropic effects of this most important pro-inflammatory cytokine, which stimulates a number of processes that play an important role in the pathogenesis of RA. IL-6 receptor (IL-6R) is of great importance in the implementation of these biological effects. Activation of IL-6R occurs with the participation of the glycoprotein gp130 in three variants: classical, and in trans-signaling and trans-presentation modes. The most recent representative of this group is levilimab, an IgG1 monoclonal antibody to IL-6R that binds both soluble and membrane forms of the receptor.

The efficacy and safety of levilimab has been demonstrated in the Phase II AURORA and Phase III SOLAR trials. The paper presents the main statements of the resolution of the regional expert council of rheumatologists of Moscow and the Moscow Region on the topic: "The place of a new IL-6R inhibitor levilimab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis", which took place on December 18, 2021 in Moscow. The panel of experts confirmed that levilimab is recommended for widespread use in patients with active RA who fail or are intolerant to traditional synthetic DMARDs.

Key words: rheumatoid arthritis, interleukin 6, biological agents, levilimab



ИЛСИРА®
левилимаб

ПРОДОЛЖЕНИЕ СЛЕДУЕТ...

**ДОСТОВЕРНО ВЫСОКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
У ПАЦИЕНТОВ С РА1**

69% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ
ACR20 НА 12-Й НЕДЕЛЕ

52% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ
НИЗКОЙ АКТИВНОСТИ
К 24-Й НЕДЕЛЕ

42% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ
РЕМИССИИ (DAS28-СОЭ)
К 24-Й НЕДЕЛЕ

**БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ
БЕЗОПАСНОСТИ ДЛЯ ТЕРАПИИ
ПАЦИЕНТОВ С РА1**

Шприц с готовым раствором –
не требует подготовки перед
введением²

Полный цикл производства в РФ –
отсутствие зависимости от
импорта²

1. Mazyrov B.И., и др.. Современная ревматология. 2021;15(4):13-23.
<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-4-13-23>

2. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата ИЛСИРА® (левилимаб), ЛП-005244 от 05.06.2020, Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru>

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛСИРА®. Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата ИЛСИРА®.

Регистрационный номер: ЛП-005244. **Международное непатентованное название (МНН):** левилимаб. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения 180 мг/мл. **Фармакологические свойства.** Левилимаб – рекомбинантное моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) подкласса IgG1. Левилимаб связывается и блокирует как растворимые (sIL6R), так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (mIL6R). Блокада обеих форм рецептора позволяет предотвратить развитие ИЛ-6-ассоциированного провоспалительного каскада. **Показания к применению:** Патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Ревматоидный артрит умеренной или высокой степени активности у взрослых с отсутствием адекватного ответа на терапию одним или несколькими болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами, в том числе для торможения ревматологической прогрессии. Левилимаб применяется в комбинации с метотрексатом и/или другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания:** гиперчувствительность к левилимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые активные инфекции, включая туберкулез; сепсис, обусловленный патогенами, отличными от COVID-19; вирусный гепатит В; нейтропения менее 0,5*10⁹/л; тромбоцитопения менее 50*10⁹/л; повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью); почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ менее 30 мл/мин); детский и подростковый возраст до 18 лет; Беременность, грудное вскармливание; комбинированное применение с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) или применение в течение 1 месяца после терапии моноклональными антителами к ФНО-альфа. **С осторожностью.** Следует соблюдать осторожность при назначении левилимаба следующим категориям пациентов: с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них; с сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию инфекций; в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний; после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью); с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ <60 мл/мин и ≥30 мл/мин); с дивертикулитом, дивертикулезом и язвенным поражением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе в анамнезе, в связи с риском перфорации ЖКТ; с демиелинизирующими заболеваниями; и получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов. **Способ применения и дозы.** С целью патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) рекомендуемая доза препарата ИЛСИРА® составляет 324 мг однократно в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. В случае недостаточного эффекта первой дозы левилимаба возможно повторное введение препарата через 48 – 96 часов в дозе 324 мг в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. Решение о необходимости повторного введения принимается исключительно врачом. Для терапии ревматоидного артрита рекомендуемая доза препарата ИЛСИРА® составляет 162 мг один раз в неделю. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями в проведенных клинических исследованиях были повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), нейтропения и повышение уровня липидов в крови. Летальных исходов, связанных с терапией препаратом ИЛСИРА®, в ходе клинических исследований не было. **Условия хранения.** При температуре от 2 до 8 °С в защищенной от света месте. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.

RU.ILSIRA.00148_05.08.2021_v1

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама



Методические рекомендации по рентгенологическим методам исследования при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите

Д.Е. Каратеев, д.м.н., проф., Е.А. Степанова, к.м.н., Е.Л. Лучихина, к.м.н.

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

Для цитирования: Каратеев Д.Е., Степанова Е.А., Лучихина Е.Л. Методические рекомендации по рентгенологическим методам исследования при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (18): 12–25.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-18-12-25

Рентгенологическое исследование остается золотым стандартом инструментальной диагностики наиболее распространенных иммуновоспалительных ревматических заболеваний – ревматоидного артрита (РА) и анкилозирующего спондилита (АС).

В статье рассматриваются показания и методические аспекты проведения стандартной рентгенографии опорно-двигательного аппарата при РА и АС. Описаны также основная радиологическая симптоматика, методы оценки стадийности патологий по O. Steinbrocker и J. Kellgren, а также рентгенологического прогрессирования по J.T. Sharp/D.M. van der Heijde и A. Larsen при РА, по mSASSS, RASSS, BASRI при АС.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, рентгенологическая диагностика, рентгенологическое прогрессирование

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) представляют собой довольно крупную и разнородную по проявлениям группу болезней, ключевыми механизмами развития которых признаны аутоиммунитет и хроническое воспаление. Для ИВРЗ характерны прогрессирующее течение и поражение как опорно-двигательного аппарата, так и других органов и систем. Кроме того, в целом они относятся к категории наиболее тяжелых видов патологии человека.

Современная терапия генно-инженерными биологическими и таргетными синтетическими препаратами способна эффективно подавлять иммунное воспаление, вызывать длительную ремиссию и тормозить развитие функциональных нарушений, сохраняя трудоспособность пациентов. Однако она является весьма дорогостоящей и требует тщательного контроля безопасности. В рамках стратегии лечения до достижения цели (Treat to Target) [1] важнейшими компонентами являются ранняя агрессивная терапия, которая также предусматривает раннюю диагностику, и оценка ответа на нее. Это в свою очередь предполагает использование комплекса методов обследования, среди которых далеко не последнее место занимают инструментальные методы.

Первым методом лучевой диагностики опорно-двигательного аппарата было рентгенологическое исследование. Другие виды лучевой диагностики, такие как компьютерная и магнитно-резонансная томография, применяются в качестве дополнительных.

В настоящее время наиболее доступным и распространенным методом исследования ревматических заболеваний является рентгенография кистей, стоп, осевого скелета и костей таза. Цифровая рентгенография в отличие от классической ассоциируется с меньшей дозой радиационной нагрузки на пациента. Однако врачи нередко забывают об этой неотъемлемой составляющей исследования костно-суставной системы. Рентгенологическое исследование позволяет определить стадию заболевания, а при динамическом контроле – эффективность проводимой терапии, прогноз, возможность применения современных методов лечения.

При рентгенологическом исследовании необходимо строго выполнять требования к укладке пациентов, выбирать оптимальные физико-технические параметры съемки, в ряде случаев предварительно готовить больных к процедуре.

Среди ИВРЗ особое место занимают ревматоидный артрит (РА) и анкилозирующий спондилит (АС) в силу широкой распространенности и тяжелого течения. Нередко



данные заболевания поражают лиц молодого возраста и могут приводить к ранней инвалидизации (в течение пяти лет от появления симптомов) и смерти [2].

Особенности рентгенологической симптоматики на разных стадиях РА и АС определяют значимость краткого описания методов лучевой диагностики.

Ревматоидный артрит (коды по МКБ-10 – M05, M06)

Ревматоидный артрит – хроническое иммуновоспалительное заболевание, основным проявлением которого является деструктивный (эрозивный) артрит, поражающий синовиальные суставы, часто сопровождающийся внесуставными (системными) проявлениями [2].

Для РА характерны упорное прогрессирующее, а также широкий спектр вариантов дебюта, течения, осложнений и исходов. Отсутствие активного лечения приводит к тяжелой инвалидизации, а также преждевременной смерти из-за осложнений или развития коморбидной патологии.

Таким образом, РА приобретает серьезное общемедицинское значение [3].

Системное воспаление при РА обусловлено гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 и фактор некроза опухоли α , для которых свойственна плеiotропность воздействия на организм.

Гиперпродукция провоспалительных цитокинов приводит к активации клеток синовиальной оболочки суставов, фибробластов подлежащей соединительной ткани и эндотелия сосудов, сопровождающейся их пролиферацией. В результате фибробластоподобные синовиоциты приобретают агрессивный воспалительный фенотип, активируются процессы неангиогенеза, что приводит к активному формированию в суставе грануляционной ткани – паннуса, опухолевидно разрастающегося и разрушающего хрящ и подлежащую кость [4–6].

Кроме того, под влиянием провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли α , баланс процессов костеобразования и разрушения нарушается и развивается остеопороз. Иммунокомпетентные клетки способны продуцировать RANKL, активатор остеокластов, остеопротегерин, рецептор-ловушку для RANKL, а также участника остеокластогенеза [7–9].

Таким образом, у пациентов с активным РА имеют место повышенная резорбция кости и локальная потеря костной массы. Кроме того, они подвержены повышенному риску генерализованной потери костной массы, вертебральных и невертебральных переломов [10].

Вследствие указанных выше патогенетических процессов развивается деструктивный процесс в суставах, наиболее рано и очевидно выявляемый в суставах кистей и стоп.

Основные изменения, выявляемые на стандартных рентгенограммах

Стандартным (обязательным) рентгенологическим исследованием при РА является рентгенография кистей (включая кости запястья и лучезапястные суставы)

и дистальных отделов стоп в прямой проекции. Рентгенография кистей и стоп в боковой и других проекциях в большинстве случаев не дает дополнительной информации для рентгенодиагностики, поэтому не рекомендуется для рутинной практики. Рентгенография крупных и мелких суставов других локализаций проводится при подозрении на выраженную, имеющую клиническое значение деструкцию либо другую, не связанную с РА патологию (например, остеоартрит), а также при необходимости охарактеризовать повреждение суставов перед ортезированием либо ортопедо-хирургическим лечением.

Среди характерных структурных повреждений при РА отмечают локальный (околосуставной) остеопороз, сужение суставной щели, локальное повреждение кости в пределах анатомических границ сустава (эрозии, или узур). Исходом воспаления является полное разрушение суставного хряща с формированием костного анкилоза.

Рентгенологическим признаком данного заболевания служит развитие хронического артрита с множественной локализацией и прогрессирующим процессом. После короткого рентген-негативного периода на рентгенограммах определяются повышенная прозрачность и кистовидные просветления костной ткани в области пораженных суставов. При прогрессировании отмечаются сужение суставных щелей, эрозии суставных поверхностей костей, подвывихи и вывихи в суставах. Скорость указанных процессов у разных пациентов различна.

Для РА наиболее типично поражение кисти: проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, запястно-пястных, межзапястных и лучезапястных суставов (последние традиционно относятся к мелким суставам). Исключением является первый запястно-пястный сустав, который наиболее часто поражается при остеоартрите/остеоартрозе (ОА).

В течение нескольких десятилетий характерные рентгенологические изменения входили в диагностические/классификационные критерии РА, пока не стало очевидным, что типичный эрозивный процесс развивается относительно поздно. Так, согласно результатам нашего многолетнего исследования, на первом году болезни у 71,7% из 238 пациентов с РА отмечался эрозивный артрит по данным рентгенографии. Эрозии мелких суставов, включая кисти и стопы, выявлялись в среднем через 3,8 года от начала болезни [11]. Именно поэтому рентгенологическое исследование стало рассматриваться как низкочувствительное на ранней стадии и не было включено в современные классификационные критерии РА [12].

Тем не менее стандартная рентгенография кистей и стоп является необходимой на этапе первичного обследования при подозрении на РА. Во-первых, у некоторых пациентов рентгенологические изменения могут обнаруживаться уже на ранней стадии болезни. В этом случае они подтверждают диагноз. Наличие эрозивного процесса может быть значимо для дифференциальной диагностики, в частности



в случае недифференцированного артрита. Рентгенологические изменения также являются важными на этапе поздней диагностики, когда классификационные критерии Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги 2010 г. могут работать некорректно [12]. Во-вторых, выявление эрозий на ранней стадии РА считается признаком неблагоприятного прогноза и показанием к назначению более агрессивной терапии [13].

Оценка динамики рентгенологических изменений важна для установления эффективности проводимой терапии. В этом случае необходимы исходные рентгенограммы.

Рентгенография суставов при РА используется:

- для выявления ранних структурных повреждений суставов, которые позволяют уточнить диагноз в тех случаях, когда классификационные критерии не позволяют поставить достоверный диагноз РА;
- характеристики РА на продвинутой стадии, когда активность воспалительного процесса может быть низкой и преобладают признаки деструкции и анкилоза суставов;
- определения характера прогрессирования деструкции суставов для оценки прогноза и эффективности терапии базисными препаратами;
- характеристики повреждений суставов перед ортезированием и ортопедо-хирургическим лечением.

Рентгенографию кистей и стоп рекомендуется проводить при установлении диагноза и далее каждые 12 месяцев всем пациентам с развернутой стадией РА с целью оценки прогрессирования деструкции суставов.

Необходимо строго соблюдать методику выполнения рентгенографии обследуемых анатомических областей.

Протоколы рентгенологических исследований кистей и стоп

В настоящее время приняты следующие протоколы рентгенологических исследований при РА [14].

Кисти (прямая ладонная (передняя) проекция). Назначение рентгенографии: все случаи заболеваний костей и суставов кисти, изучение и оценка скелета кисти в целом, включая лучезапястный сустав, запястье, пястье и фаланги пальцев.

Укладка: освободить руки пациента от украшений, исследуемого посадить лицом к краю рентгенографического стола, ноги располагаются перпендикулярно краю стола, руки – на столе, при этом они разогнуты в локтевом суставе, кисти параллельны, находятся в положении пронации, ладонь плотно прилегает к столу (для контроля прилегания кисти к столу можно положить мешочек с песком на дистальную часть предплечья), пальцы выпрямлены и сомкнуты, срединная поперечная прямая исследуемой области проецируется на головки пястных костей, половые органы экранируются просвинцованным фартуком, маркировка (правая, левая) стороны исследования.

Центральный луч рентгеновского излучения: направляют перпендикулярно столу на срединную поперечную прямую между кистями на уровне головки пястных костей.

Правильность укладки: полностью визуализируются левая и правая кисти от лучезапястных суставов до дистальных фаланг пальцев.

Информативность рентгенограммы: на снимке выявляются дистальные метаэпифизы костей предплечья, рентгеновская суставная щель лучезапястного сустава, кости запястья, пястья и фаланги пальцев, хорошо прослеживаются мелкие суставы кисти – контуры суставной поверхности и суставные щели. При правильных физико-технических параметрах рентгенограммы определяются губчатая структура костномозговой полости, компактный кортикальный слой, контуры суставных поверхностей коротких трубчатых костей пястья и фаланг, оценивается локализация повреждения – симметричность, наличие осевой локализации, патология пальцев, поражение костей запястья.

При рентгенографии кистей в прямой проекции при патологических изменениях можно выявить деструктивные (эрозивные) поражения суставных поверхностей, остеолитические изменения мелких суставов (внутрисуставной остеолитиз), костную пролиферацию. **Стопы (прямая подошвенная проекция).** Назначение рентгенографии: все случаи заболеваний костей и суставов стопы, изучение и оценка скелета стопы, предплюсны, плюсны и фаланг пальцев.

Укладка: пациент должен снять обувь, верхнюю одежду, носки, исследуемого следует уложить или усадить на рентгенографический стол, обе ноги должны быть согнуты в тазобедренных и коленных суставах, стопы параллельны, плотно прилежат к столу, срединная поперечная прямая исследуемой области проецируется на головку третьей плюсневой кости (уровень бугристости пятой плюсневой кости), половые органы экранируются просвинцованным фартуком, маркировка (правая, левая) стороны исследования.

Центральный луч рентгеновского излучения: направляют перпендикулярно столу на срединную поперечную прямую между стопами на уровне головки третьей плюсневой кости.

Правильность укладки: полностью визуализируются левая и правая стопы на уровне предплюсны, плюсны и фаланг пальцев.

Информативность рентгенограммы: на снимке выявляются кости предплюсны, плюсны и фаланги пальцев, хорошо прослеживаются мелкие суставы стопы, суставные поверхности и суставные щели.

При правильных физико-технических параметрах рентгенограммы определяются губчатая структура, костномозговые полости, компактный кортикальный слой, контуры суставных поверхностей коротких трубчатых костей плюсны и фаланг, оцениваются локализация повреждения, симметричность, наличие осевой локализации патологии пальцев, поражение костей предплюсны. При рентгенографии стоп в прямой проекции при патологических изменениях можно выявлять деструктивные (эрозивные) поражения суставных поверхностей, остеолитические изменения мелких суставов (внутрисуставной остеолитиз), костную пролиферацию.



Протоколы описания рентгенографии кистей и стоп

Протоколы описания рентгенографии кистей и стоп должны включать оценку:

- суставной щели – не изменена, сужена, расширена, локализация измененного сустава (или каждого сустава), симметричность или асимметричность изменений суставов, осевое поражение пальцев;
- суставных отделов поверхностей (околосуставных отделов) костей, образующих суставы, – наличие таких деструктивных изменений, как кисты, эрозии, лизис;
- околосуставных мягких тканей – наличие веретенообразного утолщения.

Каждое описание рентгенологической картины должно заканчиваться заключением с указанием предполагаемого диагноза и рентгенологической степени (стадии) процесса.

Определение стадии

Рентгенодиагностика и определение рентгенологических стадий РА проводятся на основании оценки изменений в мелких суставах кистей и дистальных отделах стоп [15, 16]. Сужение суставной щели, эрозии и другие деструктивные изменения (подвывихи, аваскулярный некроз костей, анкилозы) могут встречаться и в крупных суставах, но, как правило, на поздних стадиях [11]. Рентгенография крупных суставов (плечевого, локтевого, коленного, голеностопного, таза) не рекомендуется при РА в качестве рутинного метода и проводится только при наличии особых показаний (подозрение на остеонекроз, септический артрит, перелом, новообразования) [17].

Для РА характерно симметричное поражение суставов кистей и стоп. Чаще поражаются суставы запястья, проксимальные межфаланговые суставы. Может встречаться и поражение дистальных межфаланговых суставов, обычно на поздней стадии болезни [18]. Ранние рентгенологические признаки РА, как правило, обнаруживаются во втором и третьем пястно-фаланговых суставах, третьем проксимальном межфаланговом суставе, в суставах запястья, лучезапястном суставе, на уровне шиловидного отростка локтевых костей и в пятом плюснефаланговом суставе. Костные анкилозы чаще выявляются в межзапястных суставах, во втором – пятом запястно-пястных суставах, реже – в предплюснах. Анкилозы обычно не формируются в первых запястно-пястных, пястно-фаланговых и межфаланговых суставах кисти, плюснефаланговых суставах стоп. К особенностям рентгенологических изменений в суставах при РА в пожилом возрасте относятся:

- частое выявление признаков остеоартрита/деформирующего остеоартроза (сужение суставных щелей, кисты) в дистальных межфаланговых суставах кистей, крупных суставах, реже в пястно-фаланговых суставах;
- наличие постменопаузального остеопороза.

В сложных случаях при несоответствии классификационным критериям нужно выявить эрозии в типичных для РА суставах – в запястье и пястно-фаланговых суставах кисти, плюснефаланговых суставах стоп.

Типичное для ревматоидного артрита эрозивное заболевание определяется как наличие на рентгенограммах обеих кистей и стоп мест разрыва кортикального слоя кости, которые должны быть визуализированы по крайней мере в трех отдельных суставах на любом из следующих участков: проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые суставы, суставы запястья (рассматриваются как один сустав) и плюснефаланговые суставы [19]. На основании рентгенограмм кистей и стоп помимо типичных эрозий оцениваются такие изменения, как остеопороз, кистовидные просветления костной ткани (кисты), сужение суставной щели, костные анкилозы, деформация костей, остеолиты, вывихи, подвывихи и сгибательные контрактуры суставов [16].

В таблице 1 представлены дифференциально-диагностические признаки, оцениваемые при проведении рентгенографии кистей и стоп при РА и двух других основных ревматических заболеваниях, для которых характерны суставные поражения этой локализации (остеоартрите/остеоартрозе, псориатическом артрите (ПсА)). Множественные эрозии характерны именно для РА и нетипичны для ОА. При ОА относительно ранним признаком может быть формирование остеофитов. Для ПсА характерно сочетание эрозий и остеопролиферации. Множественные подвывихи типичны для РА. При ПсА они наблюдаются реже. При ОА преимущественно встречается поражение первого запястно-пястного сустава. Остеолит наиболее типичен для мутилирующего варианта ПсА. У пациентов с РА он встречается значительно реже. И не характерен для ОА. Анкилоз характерен для РА (основная локализация – суставы запястья). При ПсА он наблюдается редко, при ОА – практически никогда.

В клинических рекомендациях Минздрава России 2021 г. [17] подчеркивается, что характерные рентгенологические признаки выявляются именно в кистях и стопах, а поражение остальных суставов неспецифично, поэтому развернутая оценка рентгенологических стадий дается с использованием стандартных рентгенограмм кистей и стоп по O. Steinbrocker. Классификация стадий поражения мелких суставов при РА по O. Steinbrocker [15] применяется уже более 70 лет и подразумевает четыре стадии по ведущим рентгенологическим симптомам:

Таблица 1. Дифференциальная диагностика рентгенологических изменений в кистях и стопах при остеоартрите, псориатическом артрите и ревматоидном артрите

Показатель	Остеоартрит	Псориатический артрит	Ревматоидный артрит
Околосуставной остеопороз	–	+	+
Сужение суставной щели	+	+	+
Эрозии (узур) суставных поверхностей	–	+	++
Остеофиты/костная пролиферация	++	+	–
Остеолит	–	++	±
Подвывихи в суставах	±	+	++
Анкилоз	–	±	++

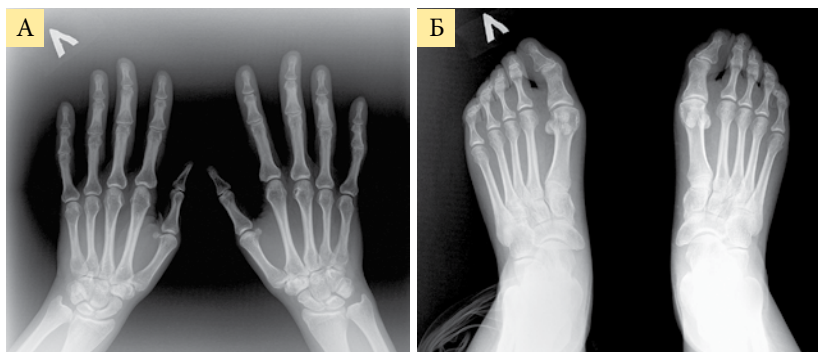


Рис. 1. Рентгенограмма кистей (А) и стоп (Б) при РА первой стадии (по методу О. Steinbrocker)



Рис. 2. Рентгенограмма кистей (А) и стоп (Б) при РА второй стадии (по методу О. Steinbrocker)



Рис. 3. Рентгенограмма кистей (А) и стоп (Б) при РА третьей стадии (по методу О. Steinbrocker)

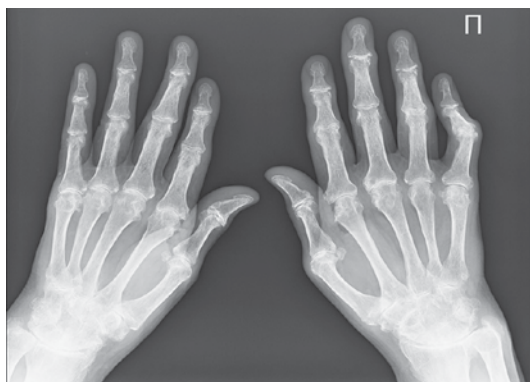


Рис. 4. Рентгенограмма кистей при РА четвертой стадии (по методу О. Steinbrocker)

- 1) первая стадия – небольшой околоуставной остеопороз, единичные кистовидные просветления костной ткани, допускается незначительное сужение суставных щелей в отдельных суставах (рис. 1);
- 2) вторая стадия – умеренный (выраженный) околоуставной остеопороз, множественные кистовидные просветления костной ткани, сужение суставных щелей, единичные эрозии суставных поверхностей, но не более четырех, небольшие деформации костей (рис. 2);
- 3) третья стадия – умеренный (выраженный) околоуставной остеопороз, множественные кистовидные просветления костной ткани, сужение суставных щелей, множественные эрозии суставных поверхностей (более четырех), множественные выраженные деформации костей, подвывихи и вывихи суставов (рис. 3);
- 4) четвертая стадия – умеренный (выраженный) околоуставной (распространенный) остеопороз, множественные кистовидные просветления костной ткани, сужение суставных щелей, множественные эрозии костей и суставных поверхностей, множественные выраженные деформации костей, подвывихи и вывихи суставов, единичные или множественные костные анкилозы, субхондральный остеосклероз, остеофиты на краях суставных поверхностей (рис. 4).

В оригинальной классификации О. Steinbrocker [15] количество эрозий не включено в перечень критериев. Оно появилось позднее в отечественных модификациях данной классификации. Введение ограничения по количеству эрозий – до четырех или пять и более – было необходимо для конкретизации понятия «множественные эрозии». По сути, количество эрозий не имеет значения в рамках определения стадий по классификации О. Steinbrocker, поскольку основная ее задача – дать общую характеристику не рентгенологических, а анатомических стадий болезни.

К сожалению, на практике можно встретить примеры абсолютизации отечественной модификации, когда третья стадия РА диагностируется на основании обнаружения пяти небольших эрозий в разных суставах в отсутствие деформации костей и подвывихов. С нашей точки зрения, это противоречит духу и смыслу классификации О. Steinbrocker, согласно которой третья стадия – это стадия тяжелых анатомических нарушений и выраженная утрата функции. В этой связи хочется подчеркнуть, что в рамках классификации О. Steinbrocker нельзя искусственно выделять какой-то один признак и на его основании делать вывод. Необходимо полное соответствие приведенным критериям.

Оценка рентгенологического прогрессирования
Классификация О. Steinbrocker – относительно грубый инструмент для оценки динамики изменений при РА. Именно поэтому для определения степени прогрессирования рентгенологических изменений в рамках клинических испытаний лекарственных



препаратов были разработаны более точные методики, которые требуют больших трудозатрат рентгенолога и поэтому редко используются в клинической практике.

Рентгенологическое прогрессирование, так же как стадии РА, оценивается по стандартным рентгенограммам кистей и стоп. При РА преобладает деструкция хряща и костной ткани, сопровождающаяся потерей костной массы и проявляющаяся развитием типичных костных эрозий [20, 21]. Как было отмечено ранее, эрозивный процесс типичен для РА. Он отмечается практически у 98% больных при достаточно длительном наблюдении [22]. Прогрессирование выражается в уменьшении суставных щелей и увеличении количества эрозий, а также в появлении и усугублении подвывихов и анкилозов. Рентгенологическое прогрессирование рассматривается в качестве одного из ключевых показателей тяжести состояния [21]. Раннее возникновение эрозий признано фактором неблагоприятного прогноза [23]. Торможение рентгенологического прогрессирования – один из главных показателей базисного действия противоревматических препаратов [21].

Необходимо подчеркнуть, что рентгенография до сих пор считается важнейшим методом визуализации для оценки прогрессирования заболевания [24]. Это связано с тем, что рентгенологическое прогрессирование рассматривается в качестве показателя необратимых изменений в суставах у больных РА [22]. Несмотря на наличие случаев восстановления костной ткани на месте эрозий, в подавляющем большинстве методические аспекты таковых вызывают вопросы, связанные с индивидуальной трактовкой конкретных рентгенограмм.

Выявляемое с помощью рентгенографии структурное прогрессирование ассоциируется с ухудшением функциональных возможностей больного [25]. Структурное прогрессирование становится определяющим на поздних стадиях болезни, поскольку необратимые деструктивные повреждения накапливаются [26, 27]. При раннем РА рентгенологическая деструкция и нарушение функции суставов не коррелируют. Связь между повреждением и функциональными нарушениями становится линейной, когда показатели рентгенологического повреждения превышают 33%. При позднем РА (обычно при длительности болезни более восьми лет) отмечается сильная корреляция между повреждением и снижением функции суставов (коэффициент Пирсона – до 0,70). В целом на рентгенологическое повреждение суставов приходится около 25% общего влияния на снижение функции при развернутой стадии РА. Рентгенологическое прогрессирование также связано с потерей дохода и нетрудоспособностью пациентов [28].

Более быстрое структурное прогрессирование приводит к более выраженной потере функции [29], а снижение скорости рентгенологического прогрессирования – к более благоприятному функциональному исходу [30–32].

В мире широко применяются следующие принципиально отличающиеся друг от друга методы оценки рентгенограмм кистей и стоп при РА [28]:

✓ по J.T. Sharp – оригинальный метод, опубликованный в 1971 г. [33, 34], на данный момент времени более широко используется в модификациях D.M. van der Heijde [35, 36] и H.K. Genant [37];

✓ по A. Larsen [38].

Изначально с помощью метода J.T. Sharp можно было оценить 27 суставов на каждой руке и в области запястья, при этом для каждого сустава давалась отдельная характеристика сужения суставной щели и выраженности эрозивного процесса. В дальнейшем для сокращения трудозатрат при чтении рентгенограмм определили 17 областей для оценки эрозий и 18 областей для оценки сужения суставной щели, что повысило точность получаемого результата [39]. В наиболее часто используемой в настоящее время модификации D.M. van der Heijde (метод Sharp/van der Heijde) в отношении сужения суставной щели по шкале от 0 до 4 баллов оцениваются 15 участков каждой кисти и запястья и шесть суставов каждой стопы, в отношении эрозии – 16 участков каждой кисти и запястья и шесть участков каждой стопы (рис. 5).

По методике J.T. Sharp (Total Sharp Score – TSS) рассчитывается сумма баллов сужения суставной щели и эрозий. Возможные значения TSS – от 0 до 448 баллов.

Оценка рентгенограмм кистей и стоп с помощью метода Sharp/van der Heijde выглядит следующим образом [40–42]:

- слабовыраженное повреждение – 3 балла и менее;
- умеренное повреждение – от 4 до 20 баллов;
- значительное повреждение – 21 балл и более;
- выраженная деструкция – счет TSS \geq 100 баллов;
- клинически значимое изменение и быстрое прогрессирование – более 5 баллов за год;
- отсутствие прогрессирования – 0,5 балла и менее в год.

В модификации H.K. Genant метода J.T. Sharp (метод Sharp/Genant) оцениваются эрозии на 14 участках (от 0 до 3,5 балла для каждого сустава) и сужение суставной щели на 13 участках (от 0 до 4 баллов). Общий балл эрозий и общий балл сужения суставной

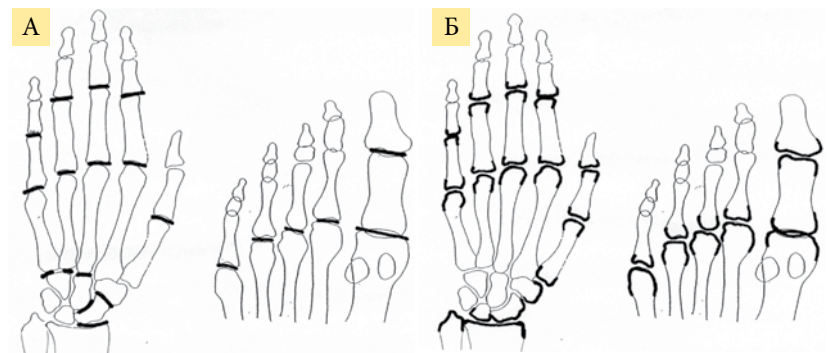


Рис. 5. Суставы, в которых оценивается сужение суставных щелей (0–4) (А), и суставы, в которых оцениваются эрозии (0–4) (Б) (по методу Sharp/van der Heijde)

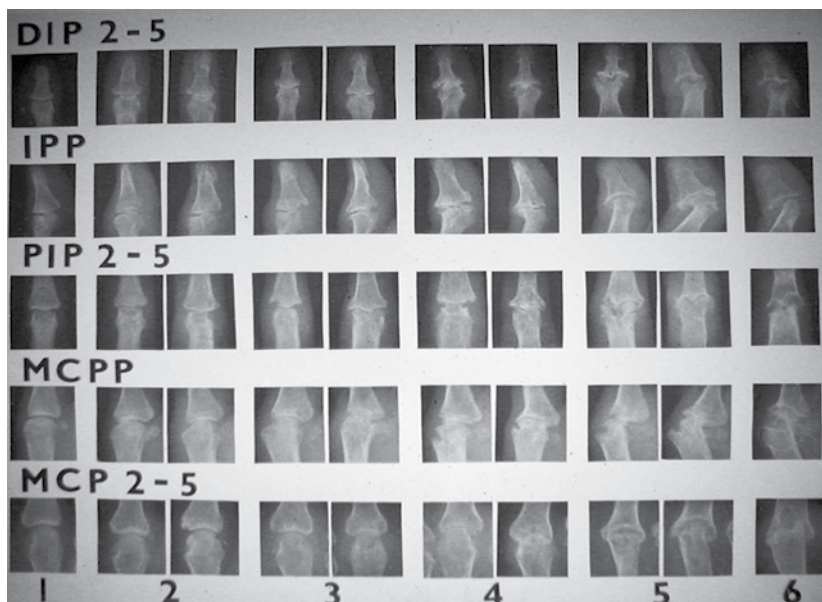


Рис. 6. Пример стандарта рентгенограмм по методу А. Larsen

щели нормализуются исходя из 100 максимальных баллов. Эти два нормализованных балла складываются для получения общего балла, в котором эрозии и сужение суставной щели равномерно взвешены.

Метод А. Larsen позволяет определить общее изменение структуры сустава путем сравнения со стандартными рентгенограммами (рис. 6). Первоначальный метод А. Larsen предполагал оценку всех суставов конечностей, что мало реально в клинической практике. В модификации D.L. Scott [43] подлежат оценке только суставы кистей (включая запястья) и стоп, причем по пятибалльной системе, где 0 баллов соответствует нормальному состоянию сустава, 1 балл отражает легкие, ранние или неспецифические изменения, 2 балла – ранние изменения, характерные для РА, включая одну или несколько эрозий более 1 мм с разрывом кортикального края, 3 балла соответствуют средним деструктивным нарушениям, то есть эрозии на обеих сторонах сустава должны быть значительно размера, 4 балла – серьезному разрушению с подвывихами, 5 баллов – полному разрушению сустава с грубой деформацией костей. Баллы для каждого сустава суммируются, составляя суммарный индекс.

Методы J.T. Sharp и А. Larsen весьма информативны, но редко используются в клинической практике в связи с большой трудоемкостью. Чаще их применяют в клинических испытаниях лекарственных препаратов. Однако о них необходимо знать для правильного понимания научных результатов.

Анкилозирующий спондилит (код по МКБ-10 – M45)

Анкилозирующий спондилит, или болезнь Бехтерева, – хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии с первичным поражением осевого скелета – крестцово-подвздошных суставов (КПС) и вышележащих отделов позвоночника,

в большинстве случаев начинающееся до 45 лет. Оно ассоциируется с антигеном класса I главного комплекса гистосовместимости HLA-B27 [44]. АС относится к группе спондилоартритов, является частным случаем аксиального спондилоартрита (аксСпА) и отличается от нерентгенологического аксиального спондилоартрита (нр-аксСпА) именно наличием характерных рентгенологических признаков. Является ли нр-аксСпА самостоятельным заболеванием или стадией АС, до сих пор не установлено. В любом случае именно АС считается наиболее типичным вариантом аксСпА.

Анкилозирующий спондилит – довольно часто встречающееся заболевание. Так, его распространенность составляет от 0,1 до 1,4% [45].

В первую очередь АС характеризуется развитием воспаления в КПС, суставах и связочном аппарате позвоночника, проявляющегося болью и скованностью, а в отношении структурных изменений – остеопролиферацией с избыточным образованием новой костной ткани, появлением синдесмофитов и анкилозов. Прогрессирование структурных повреждений приводит к значительным функциональным нарушениям вплоть до неподвижности позвоночника [46]. Кроме того, для АС характерны внеаксиальные синдромы (периферический артрит и энтезит), а также внескелетные проявления (передний увеит, возможна ассоциация с псориазом и воспалительными заболеваниями кишечника) [47].

Рентгенологические данные при диагностике АС имеют значительно большее значение, чем при диагностике РА, поскольку входят как в модифицированные Нью-Йоркские критерии для АС 1984 г., так и в более современные классификационные критерии Международного общества по изучению спондилоартритов 2009 г. для аксСпА [48].

Основные изменения, выявляемые на стандартных рентгенограммах

В отличие от РА, при котором первичным проявлением является синовит, для всех спондилоартритов таковым признается энтезит – воспалительное поражение энтезисов, мест прикрепления связок и сухожилий к костям. Это объясняет, почему при АС в отличие от РА основной патологический процесс – ремодуляция костной ткани с преобладанием остеопролиферации, то есть процесс, в определенной степени противоположный деструкции костной ткани [49, 50].

Рентгенологические признаки поражения позвоночника – доказательство того, что имеет место тенденция к выраженной остеопролиферации, потенциально ведущей к анкилозированию – главной характеристике АС, отраженной в названии болезни. На поздней стадии появляются анкилоз КПС и бамбукообразный позвоночник [50]. Необходимо помнить, что эти процессы протекают медленно, как следствие, на выявление остеопролиферации могут потребоваться годы.



Протокол обследования больных с подозрением на АС обязательно включает рентгенографию таза и/или КПС. В ревматологической практике предпочтительной является обзорная рентгенография всего таза, поскольку помимо изменений в КПС она позволяет выявить другие характерные для АС изменения – признаки коксита (сужение суставной щели тазобедренных суставов, субхондральный остеосклероз, нечеткость суставных поверхностей, свидетельствующую об эрозивном процессе), энтезитов (костные разрастания в области прикрепления сухожилий крупных мышц – больших вертелов, седалищных бугров, крыльев подвздошных костей). В дальнейшем при динамическом наблюдении рентгенологическое исследование проводят один раз в год. При установленном диагнозе на развернутой стадии заболевания целесообразно выполнение рентгенографии таза/КПС не чаще одного раза в два года. В случае полного анкилоза КПС рентгенография в динамике нецелесообразна. Однако она может выполняться по специальным показаниям, в частности для оценки динамики изменений в тазобедренных суставах. Если процесс распространился на вышележащие отделы позвоночника, дополнительно назначают спондилограммы наиболее пораженного участка, обычно поясничного отдела позвоночника.

При классическом варианте АС поражение позвоночника начинается с двустороннего симметричного сакроилиита. В то же время согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. также учитывается односторонний сакроилиит, если он достигает третьей или четвертой стадии [48]. К рентгенологическим признакам АС относятся неоднородность и потеря кортикального слоя костной ткани на уровне сочленения, расширение суставной щели. При прогрессировании заболевания определяются эрозии и субхондральный склероз костной ткани суставных поверхностей, образующих сочленения, суставная щель сужается. Рентгенографическая картина сакроилиита при АС имеет тенденцию к прогрессированию с исходом в костный анкилоз. В случае распространения патологического процесса на вышележащие отделы позвоночника определяются костные перемычки (синдесмофиты) между телами позвонков, первоначально, как правило, в местах фиксации передней продольной связки позвоночника. Рентгенография позвоночника в боковой проекции может быть первичным индикатором угрозы развития синдесмофитов, так как позволяет визуализировать признаки переднего спондилита. При воспалительном процессе уменьшается объем передних верхних и нижних углов тел позвонков, выпрямляется вогнутость переднего контура тел, формируется прямоугольная форма передней половины тел позвонков, что служит признаком роста синдесмофитов. Передний спондилит указывает на активность болезни, угрозу анкилозирования в позвоночных сегментах и необходимость проведения интенсивной терапии. Мостовидные синдесмофиты при АС

тонкие, симметричные, с ровными, четкими контурами. Одновременно развивается оссификация передней продольной связки. АС вызывает артрит дугоотростчатых суставов позвоночника, прогрессирующий до костного анкилоза. На рентгенограммах в прямой проекции сочетание всех патологических проявлений напоминает типичную картину позвоночника в виде бамбуковой палки.

Возможно формирование спондилодисцита с эрозивным замыкательных пластин позвонков. В этом случае необходима дифференциальная диагностика со спондилодисцитом инфекционного, метастатического происхождения и др.

На фоне сакроилиита у больных АС могут определяться аналогичное поражение лонного сочленения, бахромчатые периоститы и эрозии седалищных бугров, двусторонний коксит.

Протоколы рентгенологических исследований

В настоящее время приняты следующие протоколы рентгенологических исследований при АС [14].

Таз (прямая задняя проекция). Назначение рентгенографии: изучение таза в целом, включая тазовые кости, крестец, крестцово-подвздошные сочленения, лонное сочленение, тазобедренные суставы.

Укладка: снять с пациента верхнюю одежду, уложить его на рентгенографическом столе на спину, руки должны быть вытянуты вдоль туловища, срединная сагитальная плоскость тела – соответствовать средней линии деки, ноги выпрямлены, разогнуты в тазобедренном и коленном суставах, стопы слегка повернуты внутрь – до 10–15° (большие пальцы соприкасаются), расстояние между пятками – до 4 см, маркировка (правой или левой) стороны исследования.

Центральный луч рентгеновского излучения: направляют перпендикулярно кассете на точку пересечения линии, соединяющей верхние передние ости подвздошной кости, со срединной сагитальной плоскостью тела, верхний край диафрагмирования области исследования располагается на 4 см выше гребня подвздошной кости.

Правильность укладки: полностью и симметрично выявляются все тазовые кости, включая тазобедренные суставы и крылья подвздошных костей, лонное сочленение соответствует срединной линии, запирающие отверстия по размерам и форме одинаковые, отчетливо определяется латеральный контур большого вертела бедренной кости с обеих сторон.

Информативность рентгенограммы: на рентгенограмме тазовой кости у больных АС выявляются не только патологические изменения КПС, но и воспалительные изменения лонного сочленения (симфизит), бахромчатые периоститы, эрозии седалищных бугров (как отражение бурсита), а также признаки коксартрита. Перечисленные рентгенологические изменения нередки при тяжелом течении АС и имеют значение для оценки динамики процесса. Поскольку сразу визуализируются все зоны поражения,



суммарная поглощенная доза ионизирующего излучения снижается.

Установлено, что для динамического наблюдения больных АС нецелесообразно выполнение прицельной рентгенографии крестцово-подвздошных сочленений, лонных сочленений и т.д. Она лишь увеличивает лучевую нагрузку на пациента. Рекомендации по проведению данного исследования натощак и после очистительной клизмы также не выдержали испытание практикой. Следствием выполнения указанных рекомендаций нередко становятся голодные метеоризмы, значительно затрудняющие оценку рентгенограмм.

Крестцово-подвздошные суставы (прямая задняя проекция). Назначение рентгенографии: изучение и оценка крестцовой кости и крестцово-подвздошных суставов – их формы, контуров, размеров.

Укладка: снять с пациента верхнюю одежду, уложить его на рентгенографическом столе на спину, руки должны быть вытянуты вдоль туловища, ноги выпрямлены, разогнуты в тазобедренном и коленном суставах, стопы слегка повернуты внутрь – до 10–15° (большие пальцы соприкасаются), расстояние между пятками – до 4 см, срединная сагиттальная плоскость тела совпадает со средней линией деки стола, у мужчин половые органы экранируются, маркировка (правой или левой) стороны исследования.

Центральный луч рентгеновского излучения направляют:

- а) в точку на середину линии, соединяющей верхнюю переднюю ось подвздошной кости справа и слева;
- б) в точку на два поперечных пальца выше верхнего края лонного сочленения.

Луч отклоняют от вертикали на 10–30° в краниальном направлении в зависимости от выраженности поясничного лордоза. Фокусное расстояние – 100 см. Правильность укладки: полностью визуализируются КПС, симметричное изображение крестцовых отверстий.

Информативность рентгенограммы: КПС имеют вид узких полосок просветления, образующих ромб или овал, при воспалительных изменениях четкость контуров суставных поверхностей утрачивается, выявляются очаги локальной деструкции кости.

При рентгенографии КПС в прямой проекции при воспалительных изменениях (сакроилиите) обнаруживаются односторонние или двусторонние изменения, в частности субхондральный остеоэрозивный склероз суставных поверхностей (более выражен у подвздошных костей), неровность (отражение эрозии) и нечеткость суставных поверхностей сочленений.

Грудной, поясничной отделы позвоночника (прямая проекция). Назначение рентгенографии: изучение позвонков, межпозвонковых дисков, связочного аппарата позвоночника.

Укладка: снять с пациента украшения, верхнюю одежду, уложить его на рентгенографическом столе на спину, руки должны быть вытянуты вдоль

туловища, ноги выпрямлены, разогнуты в тазобедренном и коленном суставах, срединная сагиттальная плоскость тела совпадает со средней линией деки стола, половые органы необходимо экранировать, маркировка (правой или левой) стороны исследования.

Центральный луч рентгеновского излучения: на уровне грудного отдела – на центр тела грудины или середину расстояния между вырезкой грудины и верхней границей эпигастральной области, на уровне поясничного отдела – на 3 см выше пупка. Рентгенография выполняется на задержке дыхания после выдоха.

Правильность укладки: хорошо прослеживаются контуры и структура тел позвонков, четкие контуры верхних и нижних замыкательных пластинок, межпозвонковые промежутки и реберно-позвоночные суставы, на уровне поясницы – поперечные отростки и КПС.

Информативность рентгенограммы: вовлечение в патологический процесс отделов позвоночного столба выше крестца приводит к артриту дугоотростчатых суставов и образованию костных перемычек (синдесмофитов) между телами позвонков в местах фиксации к ним передней продольной связки, то есть вдоль латеральной поверхности тел позвонков. Для синдесмофитов при АС характерны ровные и четкие контуры, малая толщина, симметричность по боковым сторонам. На прямой рентгенограмме хорошо визуализируются головки ребер, образующие суставы с телами позвонков.

Грудной, поясничной отделы позвоночника (боковая проекция). Назначение рентгенографии: изучение позвонков, межпозвонковых дисков, связочного аппарата позвоночника.

Укладка: снять с пациента украшения, верхнюю одежду, уложить его на рентгенографическом столе набок, коленные и тазобедренные суставы должны быть слегка согнуты, руки вытянуты вперед, подняты и сомкнуты над головой, волосы убраны за голову, на уровне грудного отдела – задняя подмышечная линия на уровне средней линии деки стола, на уровне поясничного отдела – средней линии деки стола соответствует фронтальная плоскость на 6–8 см впереди от поверхности спины, половые органы необходимо экранировать, маркировка (правой или левой) стороны исследования.

Центральный луч рентгеновского излучения: на уровне грудного отдела – на центр тела грудины, на уровне поясничного отдела – на нижний край реберной дуги. Рентгенография выполняется на задержке дыхания после выдоха.

Правильность укладки: хорошо прослеживаются контуры и структура тел позвонков, четкие контуры верхних и нижних замыкательных пластинок, отчетливо видны межпозвонковые промежутки и реберно-позвоночные суставы, дорзальная поверхность тела позвонков четкая, одноконтурная (неудвоенная).



Информативность рентгенограммы: вовлечение в патологический процесс отделов позвоночного столба выше крестца приводит к артриту дугоотростчатых суставов и образованию костных перемычек (синдесмофитов) между телами позвонков в местах фиксации к ним передней продольной связки, то есть передней и латеральной поверхности тел позвонков. Для синдесмофитов при АС характерны ровные и четкие контуры, малая толщина.

Протоколы описания рентгенографии

Протоколы описания рентгенографии КПС должны включать оценку:

- состояния суставной щели крестцово-подвздошных сочленений (ширины просвета рентгеновской суставной щели) – прослеживается на всем протяжении либо частично, сужена или расширена;
- степени анкилозирования с количественным анализом;
- состояния суставных отделов (поверхностей) подвздошных костей, крестца – ровные, неровные, наличие видимых эрозий, субхондральный склероз, его выраженность;
- наличия признаков оссификатов (энтезитов).



Рис. 7. Рентгенограмма таза при сакроилиите первой стадии

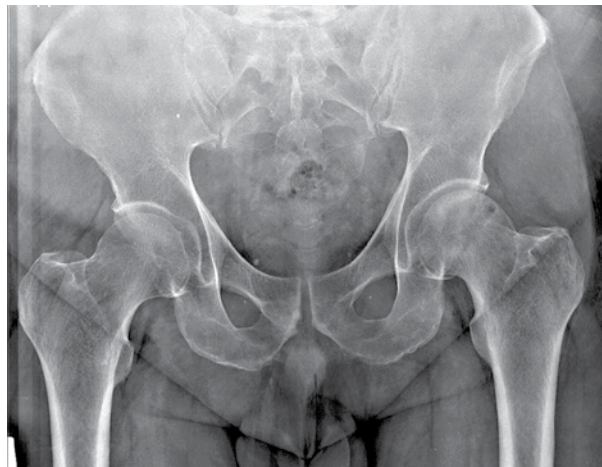


Рис. 8. Рентгенограмма таза при сакроилиите второй стадии



Рис. 9. Рентгенограмма таза при сакроилиите третьей стадии

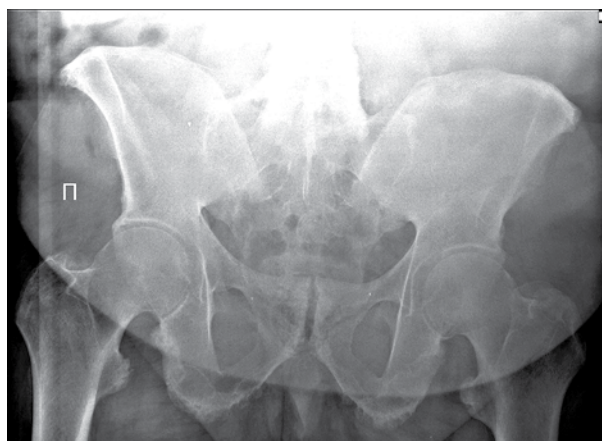


Рис. 10. Рентгенограмма таза при сакроилиите четвертой стадии

Каждое описание рентгенологической картины должно заканчиваться формулировкой заключения с указанием предполагаемого диагноза и рентгенологической степени (стадии) процесса.

Определение стадии

Традиционно стадии АС оценивают по прогрессированию сакроилиита в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями 1984 г. [51–53]. Согласно указанным критериям, выделяют пять стадий АС:

- 1) нулевая стадия – отсутствие изменений;
- 2) первая стадия – подозрение на наличие изменений (незначительное расширение суставной щели, смазанность субхондрального слоя) (рис. 7);
- 3) вторая стадия – минимальные изменения (небольшие локальные области с эрозиями или склерозом в отсутствие изменения ширины щели) (рис. 8);
- 4) третья стадия – безусловные изменения (умеренный или значительный сакроилиит с эрозиями, склерозом, расширением, сужением щели или частичным анкилозом) (рис. 9);
- 5) четвертая стадия – значительные изменения (полный анкилоз) (рис. 10).



Данная классификация, так же как классификация стадий РА по O. Steinbrocker, позволяет описать степень выраженности/необратимости процесса в целом, но не является чувствительной для оценки прогрессирования АС.

Оценка рентгенологического прогрессирования

Новообразование костной ткани в позвоночнике с развитием синдесмофитов обычно расценивается как рентгенографическое прогрессирование воспалительного процесса [50, 54]. Рентгенографическое прогрессирование поражения позвоночника и активность АС являются двумя основными детерминантами нарушения подвижности позвоночника [55].

Оценка структурного прогрессирования при АС более сложная, чем при РА, в связи с целым рядом объективных методических проблем. Поражение разных отделов позвоночника (КПС, поясничного, грудного и шейного) может идти разными темпами. Пролиферативные изменения костной ткани нарастают более медленно, чем эрозивные. Именно поэтому оценивать прогрессирование АС целесообразно не менее чем за два года наблюдения или более [50]. Скорость прогрессирования изменений в позвоночнике характеризуется значительной вариабельностью. При этом отмечается корреляция между темпом прогрессирования и выраженностью воспалительного процесса [56]. Фактором последующего прогрессирования является наличие синдесмофитов [57].

В настоящее время наиболее распространенными вариантами количественной оценки выраженности и прогрессирования рентгенологических изменений в позвоночнике при АС являются:

- ✓ модифицированная шкала оценки анкилозирующего спондилита Stoke (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score – mSASSS) [58];
- ✓ шкала рентгенографической оценки анкилозирующего спондилита позвоночника (Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score – RASSS) [59].

Сравнительная характеристика данных методов представлена в табл. 2 [58–60].

Первая методика (mSASSS) применяется чаще и подразумевает оценку верхней и нижней передних краевых каемок шейных и поясничных позвонков в боковой проекции с нижней границы С2 до верхней границы Th1, а также с нижней границы Th12 до верхней границы S1 соответственно. Структурные изменения каждой каемки ранжируются от 0 до 3 баллов, где 0 баллов обозначает «без изменений», 1 балл – наличие эрозий, квадратизацию тел позвонков или остеосклероз, 2 балла – наличие синдесмофитов, 3 балла – наличие синдесмофитов, соединяющих позвонки (костные мостики). Максимальное значение по mSASSS – 72 балла [58]. Данная методика не учитывает вовлечение в процесс фасеточных суставов. Консенсус в отношении определения рентгенологического прогрессирования АС не достигнут. Одни исследователи предлагают определять прогрессирование АС как увеличение mSASSS на две единицы и более в течение двух лет, другие – любое повышение показателя с течением времени [61].

В настоящее время mSASSS применяется достаточно широко в научных исследованиях и в определенной степени становится стандартом для оценки структурно-модифицирующего действия современных лекарственных препаратов [62, 63].

Разработана также комплексная количественная оценка рентгенологических изменений при АС – Батский рентгенологический индекс анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index – BASRI) [64]. Этот инструмент включает оценку КПС (BASRI-SI), тазобедренных суставов (BASRI-hips) и позвоночника (BASRI-spine) (табл. 3). Каждый из компонентов может рассматриваться по отдельности. Вместе они формируют единый индекс.

Сравнительные исследования с применением разных рентгенологических индексов дали

Таблица 2. Сравнительная характеристика рентгенологических методов оценки изменений в позвоночнике при анкилозирующем спондилите

Показатель	mSASSS	RASSS
Оцениваемые отделы позвоночника: <ul style="list-style-type: none"> ■ шейный ■ грудной ■ поясничный 	Нижняя граница С2 – верхняя граница Th1 Не включен Нижняя граница Th12 – верхняя граница S1	Нижняя граница С2 – верхняя граница Th1 Нижняя граница Th10 – верхняя граница Th12 Нижняя граница Th12 – верхняя граница S1
Диапазон баллов	0–72	0–84
Градации изменений: <ul style="list-style-type: none"> ■ 0 баллов ■ 1 балл ■ 2 балла ■ 3 балла 	Нет изменений Эрозии, квадратизация тел позвонков, склерозирование Синдесмофиты Синдесмофиты с образованием костных мостиков/анкилоз	Нет изменений Квадратизация тел позвонков только для грудного и поясничного отделов позвоночника, эрозирование не оценивается, оценка склерозирования для всех углов тел позвонков Синдесмофиты Синдесмофиты с образованием костных мостиков



Таблица 3. Градация изменений по BASRI и их описание

Градация изменений		Описание рентгенологических симптомов
BASRI-SI		
0 баллов	Норма	Изменений нет
1 балл	Сомнительные изменения	Подозрение на наличие изменений
2 балла	Минимальные изменения	Локальные эрозии и небольшой субхондральный остеосклероз без изменения ширины суставной щели
3 балла	Умеренные изменения	Множественные эрозии суставных поверхностей, выраженный субхондральный остеосклероз суставных поверхностей, частичный анкилоз суставов
4 балла	Выраженные изменения	Полный анкилоз суставов
BASRI-hips		
0 баллов	Норма	Изменений нет
1 балл*	Сомнительные изменения	Локальное незначительное сужение суставной щели
2 балла*	Минимальные изменения	Незначительное сужение суставной щели, ширина суставной щели более 2 мм в самой узкой части сустава или на всем протяжении (норма – 4–5 мм)
3 балла	Умеренные изменения	Сужение суставной щели по всей окружности сустава 2 мм и менее, соприкосновение сочленяющихся поверхностей на протяжении более 2 см
4 балла	Выраженные изменения	Резкое сужение суставной щели, деформация головки бедренной кости, соприкосновение сочленяющихся поверхностей костей на протяжении более 2 см
BASRI-spine**		
0 баллов	Норма	Изменений нет
1 балл*	Сомнительные изменения	Подозрительные изменения позвоночника
2 балла*	Минимальные изменения	Эрозии, остеосклероз, квадратизация тел позвонков, несмыкающиеся синдесмофиты одного или двух позвонков
3 балла	Умеренные изменения	Несмыкающиеся синдесмофиты трех и более позвонков или смыкающиеся синдесмофиты, соединяющие два позвонка
4 балла	Выраженные изменения	Смыкающиеся синдесмофиты, соединяющие три позвонка и более
BASRI-spine – максимальный счет – 12, состоит из суммы баллов, отражающих изменения в КПС (0–4), поясничном (0–4) и шейном (0–4) отделах позвоночника		
BASRI-total – максимальный счет – 16, состоит из суммы баллов по BASRI-spine (0–12) и BASRI-hips (0–4)		

* Градации 1 и 2 увеличиваются на единицу при наличии любых из двух следующих костных изменений: эрозии, остеопороз, протрузия головки бедренной кости.

** Оцениваются прямая рентгенограмма поясничного отдела позвоночника и боковая рентгенограмма шейного отдела позвоночника.

противоречивые результаты. BASRI проще и быстрее, а mSASSS обеспечивает лучшую согласованность оценки разными рентгенологами при меньшей лучевой нагрузке [65–68]. В клинической

практике количественные методы оценки рентгенологического прогрессирования при АС применяются редко, хотя, несомненно, заслуживают более широкого внедрения. ☺

Литература

- 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; 69 (4): 631–637.
- Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
- Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. *Терапевтический архив.* 2004; 79 (5): 5–7.
- McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (23): 2205–2219.
- Каратеев Д.Е. Ангиогенез при ревматоидном артрите. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2003; 7: 47–52.
- Ganesan R., Rasool M. Fibroblast-like synoviocytes-dependent effector molecules as a critical mediator for rheumatoid arthritis: current status and future directions. *Int. Rev. Immunol.* 2017; 36 (1): 20–30.
- Deodhar A.A., Woolf A.D. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br. J. Rheumatol.* 1996; 35: 309–322.
- Kanamaru F, Iwai H., Ikeda T., et al. Expression of membrane-bound and soluble receptor activator of NF kappa B ligand (RANKL) in human T cells. *Immunol. Lett.* 2004; 93 (3): 239–246.
- Li Y., Toraldo G., Li A., et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. *Blood.* 2007; 109 (9): 3839–3848.
- Raterman H.G., Bultink I.E., Lems W.F. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: an update in epidemiology, pathogenesis, and fracture prevention. *Expert Opin. Pharmacother.* 2020; 21 (14): 1725–1737.
- Каратеев Д.Е. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения. *Научно-практическая ревматология.* 2004; 42 (1): 8–14.
- 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; 62 (9): 2569–2581.
- Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (6): 685–699.



14. Лучевая диагностика заболеваний костей и суставов / под ред. А.К. Морозова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
15. Steinbrocker O., Traeger C.H., Battersman R.C. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA*. 1949; 140 (8): 659–662.
16. Смирнов А.В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита. М.: ИМА-Пресс, 2009.
17. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации // https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250_2.
18. Смирнов А.В., Каратеев Д.Е. Стадии рентгенологических изменений в суставах при ревматоидном артрите. *PMЖ*. 2014; 7: 551–554.
19. Alves C., Luime J.J., van Zeben D., et al. Diagnostic performance of the ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis and two diagnostic algorithms in an early arthritis clinic (REACH). *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (9): 1645–1647.
20. Harre U., Schett G. Cellular and molecular pathways of structural damage in rheumatoid arthritis. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39 (4): 355–363.
21. Ørnberg L.M. Structural joint damage and hand bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Dan. Med. J.* 2018; 65 (3): B5452.
22. 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; 76 (6): 960–977.
23. Salaffi F., Carotti M., Beci G., et al. Radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Radiol. Med.* 2019; 124 (11): 1071–1086.
24. 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; 44 (5): 489–498.
25. 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; 71 (6): 836–844.
26. Scott D.L., Pugno K., Kaarela K., et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000; 39 (2): 122–132.
27. 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; 44 (9): 2009–2017.
28. Ory P.A. Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62 (7): 597–604.
29. 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; 67 (9): 1267–1270.
30. 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; 372 (9636): 375–382.
31. 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; 3 (2): e000445.
32. 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; 53 (3): 274–280.
33. Sharp J.T., Lidsky M.D., Collins L.C., Moreland J. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum.* 1971; 14 (6): 706–720.
34. Sharp J.T. Radiologic assessment as an outcome measure in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1989; 32 (2): 221–229.
35. Van der Heijde D.M., van Leeuwen M.A., van Riel P.L., et al. Biannual radiographic assessment of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992; 35 (1): 26–34.
36. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J. Rheumatol.* 2000; 27 (1): 261–263.
37. Genant H.K., Jiang Y., Peterfy C., et al. Assessment of rheumatoid arthritis using a modified scoring method on digitized and original radiographs. *Arthritis Rheum.* 1998; 41 (9): 1583–1590.
38. Larsen A., Dale K., Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol. Diagn. (Stockh.)*. 1977; 18 (4): 481–491.
39. Sharp J.T., Young D.Y., Bluhm G.B., et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 1985; 28 (12): 1326–1335.
40. Van der Heijde D. Structural damage in rheumatoid arthritis as visualized through radiographs. *Arthritis Res.* 2002; 4 (Suppl. 2): S29–S33.
41. Paulus H.E., Oh M., Sharp J.T., et al. Classifying structural joint damage in rheumatoid arthritis as progressive or nonprogressive using a composite definition of joint radiographic change: a preliminary proposal. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (4): 1083–1096.
42. Bruynesteyn K., Landewé R., van der Linden S.J., van der Heijde D. Radiography as primary outcome in rheumatoid arthritis: acceptable sample sizes for trials with 3 months' follow up. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63 (11): 1413–1418.
43. Scott D.L., Houssien D.A., Laasonen L. Proposed modification to Larsen's scoring methods for hand and wrist radiographs. *Br. J. Rheumatol.* 1995; 34 (1): 56.
44. Braun J., Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007; 369 (9570): 1379–1390.
45. Sieper J., Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017; 390 (10089): 73–84.
46. 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; 68 (6): 863–867.
47. 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; 18 (1): 196.
48. Raychaudhuri S.P., Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J. Autoimmun.* 2014; 48–49: 128–133.
49. Appel H., Sieper J. Spondyloarthritis at the crossroads of imaging, pathology, and structural damage in the era of biologics. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2008; 10 (5): 356–363.



50. Каратеев Д.Е. Как остановить прогрессирование структурных изменений при анкилозирующем спондилите. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (40): 26–34.
51. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 1984; 27 (4): 361–368.
52. Goie The H.S., Steven M.M., van der Linden S.M., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis. Br. J. Rheumatol. 1985; 24 (3): 242–249.
53. Santiago E.R., Ramos-Bossini A.J.L., Wang Y.X.J., Zúñiga D.L. The role of radiography in the study of spinal disorders. Quant. Imaging Med. Surg. 2020; 10 (12): 2322–2355.
54. 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; 19 (1): 140.
55. Landewe R., Machado P., Landewe R., 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; 69 (8): 1465–1470.
56. 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; 73 (8): 1455–1461.
57. Van Tubergen A., Ramiro S., van der Heijde D., et al. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. Ann. Rheum. Dis. 2012; 71 (4): 518–523.
58. 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; 64 (1): 127–129.
59. Baraliakos X., Listing J., Rudwaleit M., et al. Development of a radiographic scoring tool for ankylosing spondylitis only based on bone formation: addition of the thoracic spine improves sensitivity to change. Arthritis Rheum. 2009; 61 (6): 764–771.
60. 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; 15 (1): R14.
61. Baraliakos X., Listing J., Rudwaleit M., et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. Ann. Rheum. Dis. 2007; 66 (7): 910–915.
62. 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; 50 (8): 2622–2632.
63. 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; 26 (2): 145–150.
64. MacKay K., Mack C., Brophy S., Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. Arthritis Rheum. 1998; 41 (12): 2263–2270.
65. Salaffi F., Carotti M., Garofalo G., et al. Radiological scoring methods for ankylosing spondylitis: a comparison between the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index and the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score. Clin. Exp. Rheumatol. 2007; 25 (1): 67–74.
66. Gurer G., Butun B., Tuncer T., Unubol A.I. Comparison of radiological indices (SASSS, M-SASSS, BASRI-s, BASRI-t) in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol. Int. 2012; 32 (7): 2069–2074.
67. Ulusoy H., Kaya A., Kamanli A., et al. Radiological scoring methods in ankylosing spondylitis: a comparison of the reliability of available methods. Acta Reumatol. Port. 2010; 35 (2): 170–175.
68. Başkan B.M., Sivas F., Inal E.E., et al. Comparison of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index and the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score in Turkish patients with ankylosing spondylitis. Clin. Rheumatol. 2010; 29 (1): 65–70.

Practical Guidelines for Radiological Investigation Methods in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis

D.E. Karateev, MD, PhD, Prof., E.A. Stepanova, PhD, E.L. Luchikhina, PhD

Moscow Regional Research and Clinical Institute

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

Radiological examination remains the "gold standard" for instrumental diagnosis of the most common immunoinflammatory rheumatic diseases – rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS).

This publication discusses the indications and methodological aspects of performing standard radiography of the musculoskeletal system in RA and AS. It also describes the main radiological symptoms, methods for assessing the staging of the disease (according to O. Steinbrocker and J. Kellgren), methods for assessing radiological progression: in RA – according to J.T. Sharp/D.M. van der Heijde and A. Larsen, in AS – mSASSS, RASSS, BASRI.

Key words: *rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, radiological diagnostics, radiological progression*



Современные подходы к диагностике и терапии реактивных артритов

Б.С. Белов, д.м.н., Н.В. Муравьева, к.м.н., Ш.Ф. Эрдес, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Эрдес Ш.Ф. Современные подходы к диагностике и терапии реактивных артритов. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (18): 26–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-18-26-33

Проблема реактивных артритов (ReA) по-прежнему сохраняет свою актуальность в силу довольно высокой распространенности. Анализ эпидемиологических данных позволяет выдвинуть ряд причин, объясняющих различную частоту встречаемости ReA в разных регионах России и разных странах.

В статье рассмотрена клиническая картина болезни, проанализирована значимость представленных лабораторных методик, направленных на выявление возбудителя ReA, изложены основные подходы к терапии, включая применение антимикробных препаратов.

Ключевые слова: реактивный артрит, уrogenитальный хламидиоз, диагностика, антимикробная терапия

Реактивные артриты (ReA) – воспалительные негнойные заболевания суставов, которые развиваются в тесной хронологической связи (обычно не позднее чем через месяц) с перенесенной преимущественно кишечной или уrogenитальной инфекцией. Они относятся к группе спондилоартритов (СпА) и, как правило, ассоциируются с наличием HLA-B27-антигена. Ранее ReA отличали от постинфекционных артритов, которые могут развиваться в рамках реакции макроорганизма на любой инфекционный агент. В настоящее время некоторые авторы указывают на неактуальность такой дифференциации, поскольку выявлены общие патогенетические механизмы, а диагноз преимущественно устанавливается на основании клинических данных, анамнеза и прямого и/или косвенного выявления возбудителя [1].

Классическая триада болезни – артрит, уретрит, конъюнктивит – впервые была описана В. Brody в 1918 г. После выделения А. Neisser в 1879 г. возбудителя гонореи была установлена группа лиц с артритом в рамках диссеминированной гонококковой инфекции. В 1916 г. французские врачи N. Fiessinger и E. Leroу описали четыре случая так называемого уретроокулосиновитального синдрома. В это же время Н. Reiter сообщил о развитии аналогичного синдрома у немецкого солдата, предположив в качестве триггерного агента спирохеты. Получивший впоследствии широкое распространение эпоним «синдром Рейтера» стали применять для обозначения артрита в сочетании с конъюнктивитом и уретритом, а также с другими симптомами, указанны-

ми ниже. Поражение позвоночника при синдроме Рейтера впервые было описано в 1953 г. [2]. Позднее, в 1960 г., установлено, что более чем у 20% пациентов с этой патологией имел место сакроилиит [3]. Термин «реактивный артрит» предложен в 1969 г. финскими авторами. Они описали ReA, индуцированный иерсиниозной инфекцией, охарактеризовали клинические симптомы, в том числе внесуставные, и верифицировали возбудителя серологическими методами [4]. В начале 2000-х гг. после публикации материалов о сотрудничестве Н. Reiter с германскими нацистами во время Второй мировой войны и его участия в экспериментах над заключенными концлагерей экспертами ряда научных медицинских обществ, включая Американскую ассоциацию спондилита, а также адвокатскими группами, представляющими интересы этих больных, было выдвинуто требование об исключении из обращения термина «синдром Рейтера» и о замене его на «реактивный артрит». В октябре 2003 г. на собрании редакторов ревматологических журналов было принято решение о замене термина [5].

Эпидемиология

Согласно данным большинства авторов, распространенность ReA составляет 4,6–13,0 и 5,0–14,0 случая на 100 тыс. населения для уrogenной и энтерогенной форм соответственно. Однако эти цифры занижены. Так, в исследовании, выполненном в Южной Швеции, ежегодная частота встречаемости ReA достигла 28 случаев на 100 тыс. В Германии у 30% пациентов с асимптомной хламидийной инфекцией диагностированы



РеА, при недифференцированном СПА у 42% выявляли *Chlamydia trachomatis*. Ретроспективный анализ данных, выполненный в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой), показал, что хламидийная инфекция имела место у 33% стационарных пациентов с подтвержденным СПА (преимущественно у лиц мужского пола в возрасте 17–20 лет), кишечная инфекция – у 5%. Согласно данным Минздрава России, в 2019 г. первичная заболеваемость РеА среди взрослого населения составляла 10,1–57,2 случая на 100 тыс. населения. Различная частота встречаемости патологии как в разных регионах РФ, так и в разных странах может быть объяснена рядом причин:

- разнообразие генетического фона в обследованных популяциях, в том числе частота носительства HLA-B27;
 - вариабельность частоты инфекций, вызываемых одним и тем же возбудителем – потенциальным триггером РеА, в конкретном регионе в разные периоды времени;
 - снижение распространенности возбудителей РеА благодаря своевременной диагностике, адекватной терапии триггерных инфекций, а также проведению профилактических мероприятий;
 - отсутствие своевременной микробиологической диагностики из-за спонтанного купирования симптоматики РеА (70–80%);
 - асимптомное течение урогенитальной инфекции, приводящей к возникновению РеА;
 - некорректный подход к трактовке выделенного инфектогена в качестве триггера РеА;
 - гипо- или гипердиагностика РеА из-за перекрестных симптомов, встречающихся при других СПА.
- Поражение преимущественно отмечается среди лиц от 20 до 40 лет. Энтерогенный РеА с одинаковой частотой встречается как у мужчин, так и у женщин. Урогенная форма РеА наблюдается преимущественно у мужчин.

Этиология

Хорошо изучены этиологические агенты РеА, относящиеся к возбудителям кишечных или урогенитальных инфекций (табл. 1) [6, 7]. Для них характерны тропность к слизистым оболочкам, высокая контактиозность, наличие обладающих перекрестной реактивностью липополисахаридов (ЛПС) в наружной мембране, а также еще полностью не идентифицированных специфических факторов вирулентности, способствующих выживанию и диссеминации возбудителя в организме. Бессимптомные триггерные инфекции регистрируются в 36% случаев при РеА, вызванных хламидиями, и в 26% случаев при РеА, вызванных кишечными микробами [8].

На сегодняшний день в качестве наиболее значимого этиологического агента урогенного РеА (УРеА) рассматривается *C. trachomatis* – облигатный внутриклеточный микроб с жизненным циклом, характеризующимся последовательной сменой двух высокоспецифичных

форм, и адаптацией к существованию внутри и вне клетки. Элементарные тельца (ЭТ) прикрепляются к чувствительным клеткам, поглощаются ими с формированием внутриклеточной вакуоли и реорганизуются в метаболически неактивные внутриклеточные образования – ретикулярные тельца (РТ). В дальнейшем происходит бинарное деление РТ внутри образовавшейся эндосомы, вторичная реорганизация РТ в ЭТ и высвобождение инфекционных ЭТ в результате цитолиза или экзоцитоза, что приводит к заражению новых клеток. При изучении *in vitro* на культуре чувствительных клеток установлено, что полный цикл развития хламидий длится 48–72 часа в зависимости от штамма, природы клеток-хозяев и условий среды. Течение хламидийной инфекции как в целом, так и при РеА во многом определяется способностью возбудителя к образованию aberrantных (персистентных) форм, отличающихся от обычных (продуктивных) форм (табл. 2) [9]. С наличием этих форм связан ряд проблем при обследовании и лечении больных РеА.

Таблица 1. Наиболее частые инфекционные агенты, являющиеся триггерами при реактивном артрите

Инфекции	Возбудители
Кишечные инфекции	<i>Salmonella</i> (различные серотипы)
	<i>Shigella</i> :
	■ <i>S. flexneri</i>
	■ <i>S. dysenteriae</i>
	■ <i>S. sonne</i>
	<i>Yersinia</i> :
■ <i>Y. enterocolitica</i> (серотипы 0:3 и 0:9)	
■ <i>Y. pseudotuberculosis</i>	
<i>Campylobacter</i> :	■ <i>C. jejuni</i>
	■ <i>C. coli</i>
Урогенитальные инфекции	<i>Clostridium difficile</i>
	<i>Escherichia coli</i> (штаммы, вызывающие диарею)
Респираторные инфекции	<i>Chlamydia trachomatis</i>
	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>

Таблица 2. Основные характеристики инфекций, вызванных *Chlamydia trachomatis*

Признаки	Инфекция	
	продуктивная	персистентная
Морфология	ЭТ/РТ	Аберрантные формы
Культура	+	–
Метаболическая активность	+	+
Экспрессия генов:		
■ МОМР	+	–
■ НСП	+	+++
■ ЛПС	+	–
■ белков цитокинеза	+	–
■ репликации ДНК	+	+
Получение энергии:		
■ гликолиз	+	+
■ АТФ/АДФ	+	–

Примечания: АТФ/АДФ – аденозинтрифосфат/аденозиндифосфат.



В последние годы был выделен ряд возбудителей, также классифицированных в качестве триггеров ReA (табл. 3) [1, 10, 11].

Необходимо отметить, что в период пандемии COVID-19 было зарегистрировано несколько случаев развития острого артрита после перенесенной вирусной инфекции, которые классифицировались как ReA.

Патогенез

Посредством фагоцитоза макрофагами и дендритными клетками возбудитель проникает из очага первичной инфекции в суставы и другие отделы макроорганизма. В синовиальной оболочке и синовиальной жидкости обнаруживают живые формы микробов, способные к делению. Большое значение придается феномену молекулярной мимикрии, суть которого состоит в том, что у возбудителя и хозяина есть общие антигенные детерминанты. При этом иммунный ответ, инициируемый компонентами клеточной стенки возбудителей ReA, так называемыми артритогенными пептидами, может повлечь за собой развитие перекрестных реакций со схожими аутоантигенами поражаемых тканей. Персистенция антигенов триггерных микробов в макроорганизме может быть причиной длительно сохраняющегося высокого уровня антител к возбудителю.

В последние годы активно обсуждаются другие гипотезы патогенеза ReA: роль Toll-like-рецепторов, активируемых лигандами хламидий, дисбаланс цитокинов, неэффективность иммунного ответа, заключающаяся в недостаточной элиминации возбудителей и их антигенов из суставной полости, и др. Морфологические изменения в синовиальной мембране напоминают таковые при инфекционном артрите – отек, гиперемия и инфильтрация синовиальной нейтрофильными лейкоцитами. При хроническом течении формируется неспецифический синовит с умеренным скоплением лимфоидных и плазматических клеток.

Клиническая картина

Независимо от этиологических факторов клиническая картина ReA однотипна. Симптомы триггерной инфекции, большей частью кишечной, стихают или полностью регрессируют к моменту развития заболевания.

Болезнь развивается через 3–60 дней после перенесенной инфекции и, как правило, начинается остро с лихорадки и развития асимметричного олигоартрита с преимущественным поражением суставов нижних конечностей: коленных, голеностопных, пальцев стоп (особенно первых). Быстрый выпот в коленный сустав может привести к образованию подколенных кист с последующим их разрывом и формированием псевдофлебитического синдрома. Суставы верхних конечностей поражаются значительно реже.

В 10–16% случаев, преимущественно при UReA, развивается тендовагинит отдельных пальцев стоп, проявляющийся выраженной болью, отеком и специфической багрово-синюшной окраской кожи (палец-сосиска). У 30% больных наблюдается поражение энтезисов с наиболее частой локализацией в пяточной области. Характерно наличие ахиллобурситов, подошвенных апоневрозитов и трохантеритов. На ранней стадии болезни примерно в половине случаев выявляют признаки поражения позвоночника – боли в нижнем отделе и/или в области проекции крестцово-подвздошных сочленений, чувствительности, спазм паравертебральных мышц. Боль, как правило, имеет воспалительный характер.

Среди внесуставных проявлений ReA наиболее типичным является поражение глаз. У 30% пациентов наблюдается двусторонний катаральный слабовыраженный конъюнктивит, который обычно возникает одновременно с артритом и угасает в течение нескольких дней даже без лечения. Примерно у 5% больных отмечается острый передний увеит, который может привести к прогрессирующему снижению зрения вплоть до слепоты. При рецидивирующем течении болезни описаны кератит, язва роговицы, эписклерит, ретробульбарный неврит.

Специфичным для ReA является поражение кожи и слизистых оболочек, в частности кератодермия ладоней и подошв (5–20% случаев), которую ранее ошибочно относили к гонорейной инфекции и обозначали как «бленноррагическая кератодермия». Эти изменения клинически и морфологически напоминают пустулезный псориаз. Кроме этого, возможно появление кератодермических псориазоподобных высыпаний на различных участках тела и волосистой части головы. У 6–12% больных отмечается поражение ногтей пластин, преимущественно на пальцах стоп, по типу ониходистрофии (изменение цвета, повышенная ломкость, шероховатость, бугристость), подногтевого гиперкератоза, онихолизиса. В отличие от истинного псориаза упомянутые изменения исчезают после выздоровления или ремиссии ReA.

В 20–40% случаев встречается кольцевидный баланит или баланопостит.

В 5–10% случаев наблюдаются малосимптомные безболезненные эрозии в полости рта.

На долю узловатой эритемы приходится 15%, при этом чаще она развивается у больных иерсиниозным ReA. Необходимо отметить, что симптомы со стороны урогенитального (уретрит, простатит, цервицит, сальпингоофорит) и желудочно-кишечного (колит) тракта могут быть как отражением триггерной инфекции, так и системными проявлениями ReA. В частности, у 25% пациентов с UReA при проведении колоноскопии выявлялась патология кишечника.

Одним из проявлений UReA может быть лимфаденопатия, особенно паховая, которая отражает реакцию регионарных лимфоузлов на тазовый очаг инфекции. Возможно поражение скелетных мышц по типу миозита, невриты периферических нервов.



Таблица 3. Инфекционные агенты, редко являющиеся триггерами при реактивном артрите

Входные ворота инфекции	Микробный агент	Микробные продукты в суставе	Наличие HLA-B27
Урогенитальный тракт	<i>Gardnerella vaginalis</i>	НД	Есть
	ВИЧ	Позитивная культура, единичный случай	Есть, у кавказоидов
	<i>Mycoplasma genitalium/hominis/orale</i>	ДНК, коинфекции	Есть, единичный случай
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	ДНК	Нет
	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	ДНК, коинфекции	Нет
Желудочно-кишечный тракт	Бластоцистоз*	НД	Есть, единичный случай
	<i>Clostridium difficile</i>	НД	Нет
	<i>Cyclospora cayetanensis</i> *	НД	Нет
	<i>Escherichia coli</i>	НД	Есть, несколько случаев
	<i>Hafnia alvei</i>	НД	Нет
	<i>Helicobacter pylori</i>	НД	Нет
	<i>Microsporidia</i>	Антигены, ДНК, позитивная культура	Есть, единичный случай
	<i>Strongyloides stercoralis</i> *	Личинка и антиген в синовиальной оболочке, единичный случай	Есть, единичный случай
	<i>Tropheryma whippelii</i> **	ДНК, рРНК, позитивная культура	Нет
Анаэробы	<i>Cryptosporidium</i>	НД	Нет
	<i>Entamoeba histolytica</i> *	Позитивная культура, единичный случай	Нет
	<i>Entamoeba hartmanni</i> *	НД	Есть, единичный случай
	<i>Giardia lamblia</i> *	НД	Есть, несколько случаев
Респираторный тракт	β -гемолитический стрептококк группы А	НД	Есть, несколько случаев
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> *	Синовиальные Т-клетки, реагирующие на белок микобактериального теплового шока 65 кДа	Есть, несколько случаев
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	НД	Есть, несколько случаев
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Иммунные комплексы	Есть, единичный случай
Кожа, мягкие ткани	<i>Bartonella henselae</i>	НД	Нет
	<i>Borrelia burgdorferi</i> **	ДНК	Нет
	<i>Propionibacterium acnes</i>	Позитивная культура	Есть, единичный случай
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ДНК	Нет
	<i>Rickettsia conorii</i> *	Иммунные комплексы	Нет
	<i>Staphylococcus aureus</i>	НД	Есть, несколько случаев
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	НД	Есть, единичный случай
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	НД	Есть, единичный случай

* Эффективная антимикробная терапия РеА задокументирована в отчетах о клинических случаях.

** Эффективная антимикробная терапия РеА подтверждена двойными слепыми контролируруемыми исследованиями.

Примечание. НД – нет данных.



Получены сообщения о развитии аортита с формированием недостаточности аортального клапана и миокардита с нарушениями атриоventрикулярной проводимости.

При хронических формах РеА описаны тяжелый системный некротический васкулит, тромбофлебит, пурпура, сетчатое ливедо и вторичный амилоидоз.

Диагностика

К лабораторным показателям РеА относят анемию (нечасто), умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного белка, протеинурию, лейкоцитурию, микрогематурию. Ревматоидные факторы и антинуклеарный фактор не выявляются. При исследовании синовиальной жидкости обнаруживают неспецифические признаки воспаления: низкую вязкость, рыхлый муциновый сгусток, лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов. В отличие от септического артрита высокий цитоз и снижение концентрации глюкозы не наблюдаются.

Для идентификации триггерных инфекционных агентов используют микробиологические, иммунологические и молекулярно-биологические методы. Для диагностики персистирующей хламидийной инфекции методы прямой и непрямой иммунофлуоресценции малоэффективны, поскольку в их основе лежит обнаружение светящихся комплексов антигенов возбудителя – основного белка наружной мембраны (МОМР) и ЛПС, находящихся на поверхности ЭТ, расположенных вне клеток. При персистенции продукция МОМР и ЛПС блокирована, поскольку патоген находится внутри клеток, а ЭТ выявляются лишь в 8,2% случаев. Метод культуры клеток также малоинформативен, так как при персистирующей инфекции в одном пассаже хламидии, как правило, не выделяются вследствие неинфекционности и непродуктивности aberrantных включений. Именно поэтому в настоящее время для определения персистентных форм хламидий оптимальными признаны молекулярно-генетические методы на основе амплификации нуклеиновых кислот, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР), в том числе в режиме реального времени, ПЦР с обратной транскрипцией, амплификация с вытеснением цепи, чувствительность и специфичность которых достигают 97,0 и 99,5% соответственно.

С учетом высокой вероятности сопутствующей инфекции целесообразно проводить исследование на наличие ВИЧ, гепатитов В и С, особенно у больных УРеА.

В случае затяжного или хронического течения с помощью лучевых методов диагностики могут быть выявлены околосуставной остеопороз, изменения в области пораженных энтезисов (тендопериоститы, рыхлые пяточные шпоры), сужение суставной щели и асимметричные эрозии, преимущественно в мелких суставах стоп. При хроническом течении у 40–60% носителей HLA-B27 обнаруживают признаки одно- или двустороннего сакроилиита.

Диагностические критерии

На сегодняшний день не существует общепринятого валидированного набора критериев, подтверждающих диагноз РеА, главным образом из-за широкого спектра клинических проявлений и трудностей определения причинно-следственной связи с инициирующей инфекцией [12].

Предложенные в 2003 г. российскими экспертами диагностические критерии РеА [13] применимы только для урогенных и постэнтероколитических форм.

Дифференциальная диагностика

Реактивный артрит следует дифференцировать от инфекционного артрита, других серонегативных СПА, подагры, ревматоидного артрита, болезни Лайма, иных воспалительных заболеваний суставов.

Лечение

На сегодняшний день роль антибактериальной терапии при УРеА остается предметом дискуссий. Диапазон мнений колеблется от необходимости длительного курса лечения (в течение нескольких месяцев) до полного его отрицания. Однако установлено, что раннее лечение триггерной урогенитальной инфекции способно предотвратить инициацию и персистенцию артрита. Так, в ретроспективном исследовании с участием 109 пациентов, получавших антибиотики против *C. trachomatis*, риск последующего развития артрита был снижен с 37 до 10% [14]. Назначение такой терапии приводило к регрессу симптоматики хламидий-индуцированного РеА, ремиссии заболевания и улучшению отдаленного прогноза [15].

Раннее назначение антибиотиков при остром РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией, признано целесообразным. Следует отметить, что санация от хламидийной инфекции представляет достаточно сложную задачу. Показано, что при УРеА практически у всех больных воспалительный процесс не ограничивается уретрой, а распространяется на вышележащие отделы, что значительно затрудняет санацию этого очага [16]. Данное обстоятельство в определенной степени может служить объяснением того, что 7–10-дневные курсы антибиотикотерапии, назначаемые при неосложненном урогенитальном хламидиозе, неэффективны при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией. Даже при адекватной длительности антимикробной терапии частота бактериологических неудач при РеА может достигать 40%, что, по всей видимости, связано с биологическими особенностями возбудителя. Как указывалось выше, носители видовых признаков хламидий – ЭТ – метаболически неактивны, существуют во внеклеточной среде и могут неопределенно долгое время находиться в состоянии покоя. Более того, у пациентов с РеА, ранее получавших антибиотики, возможно персистирование инфекции, когда изначально метаболически активные РТ, локализующиеся внутри клетки,



останавливаются на определенном этапе развития и не превращаются в ЭТ. По сравнению с обычными эти промежуточные формы меньше по размеру и не чувствительны к действию антибиотиков.

В НИИР им. В.А. Насоновой в течение более чем 25-летнего периода для лечения урогенитального хламидиоза при РеА в качестве препаратов выбора применяют антибиотики из групп макролидов или тетрациклинов (табл. 4). Их назначают на срок от 28 до 30 дней. При непереносимости или неэффективности указанных препаратов используют фторхинолоны. Как свидетельствует накопленный опыт, частота эрадикации *S. trachomatis* у больных РеА колеблется от 65 до 76%, что является весьма действенным стимулом к поиску новых схем и методов лечения инфекции в указанной популяции [17].

Признавая необходимость длительного применения антибиотиков при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией, следует отметить, что единого мнения в отношении схем лечения пока не существует. Финскими авторами показано, что среди больных УРеА, принимавших ципрофлоксацин в дозе 1000 мг/сут в течение трех месяцев, на протяжении четырех – семи лет наблюдения хронические воспалительные ревматические заболевания, ассоциированные с HLA-B27, развивались значимо реже по сравнению с получавшими плацебо – 8 и 41% соответственно ($p = 0,006$). При этом ни у одного из пациентов в группе ципрофлоксацина не зафиксировано таких проявлений, как воспалительная боль в спине, хронический олигоартрит, энтезит или рецидивирующий передний увеит [18]. Поскольку хламидии в aberrантном состоянии устойчивы к традиционной антибактериальной монотерапии, для получения значимого эффекта целесообразна комбинация антибиотиков, направленных на разные метаболические процессы бактерий [12].

В связи со сказанным ранее многообещающими представляются результаты исследования J. Carter и соавт., полученные в ходе девятимесячного проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Эффективность комбинации доксициклина и рифампицина (12 больных) или азитромицина и рифампицина (15) сравнивали с эффективностью плацебо (15). Назначение рифампицина было продиктовано хорошей клеточной пенетрацией препарата (хламидии являются облигатным внутриклеточным патогеном), а также влиянием на хламидийные гены транскрипции, включая белок теплового шока (HSP). Комбинированная терапия продемонстрировала высокую эффективность по сравнению с плацебо в отношении 20%-ного улучшения по крайней мере четырех из шести параметров – 63 и 20% соответственно ($p = 0,01$). Через шесть месяцев лечения по результатам ПЦР эрадикация хламидий в группах антибиотикотерапии была более высокой, чем в группе плацебо, – 76 и 33% соответственно ($p = 0,057$). Отсутствие значимых различий исследователи

Таблица 4. Антибактериальная терапия урогенитального хламидиоза при реактивном артрите

Препараты	Суточная доза	Длительность применения
<i>Препараты выбора</i>		
Макролиды:		
■ азитромицин	1,0 г в первый день, затем 0,5 г в один прием	29 дней
■ кларитромицин	0,5 г в два приема	30 дней
■ спирамицин	9,0 млн ЕД в три приема	28 дней
■ рокситромицин	0,3 г в два приема	30 дней
■ эритромицин	2,0 г в четыре приема	30 дней
Тетрациклины:		
■ доксициклин	0,3 г в два приема	30 дней
<i>Альтернативные препараты</i>		
Фторхинолоны:		
■ ципрофлоксацин	1500 мг в два приема	28 дней
■ офлоксацин	600 мг в два приема	28 дней
■ ломефлоксацин	400–800 мг в один или два приема	28 дней
■ спарфлоксацин	400 мг в первый день, затем 200 мг в один прием	28 дней

объяснили малым количеством больных [19]. Несомненно, эти данные должны быть подтверждены в других исследованиях на более крупных выборках. Кроме того, представляется чрезвычайно важным проведение дальнейших исследований, направленных на поиск более эффективной комбинации антибиотиков с определением дозы и длительности лечения [20].

На сегодняшний день общепризнано, что назначение антибиотиков при энтерогенном РеА нерационально. Однако краткосрочный курс может быть показан в случае тяжелой диареи, ослабленного иммунитета, пожилого возраста, а также для предотвращения рецидива у пациентов с ранее перенесенным РеА [21]. Во избежание некорректных результатов контрольное исследование на хламидиоз осуществляется не ранее чем через три-четыре недели по окончании курса антибиотикотерапии.

До завершения лечения и проведения контрольного исследования всем пациентам с УРеА рекомендовано использовать презервативы. Половые партнеры должны пройти обследование у гинеколога или уролога и при необходимости получить соответствующее лечение.

В отечественной литературе для лечения урогенитального хламидиоза широко обсуждается возможность применения медикаментозной иммунокоррекции (индукторы интерферона, полиоксидоний, имунофан и т.д.). Однако их эффективность и безопасность, в том числе у больных РеА, не подтверждены данными рандомизированных контролируемых исследований. В связи с этим дать какие-либо рекомендации по их применению при УРеА не представляется возможным.

При поражении суставов назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как диклофенак, нимесулид, мелоксикам, в стандартных суточных дозах, а также глюкокортикоиды.



ды (ГК), в частности бетаметазон, триамцинолон, которые вводят внутрисуставно или периартикулярно. При выраженных прогностически неблагоприятных системных проявлениях (нефрит, кардит и др.) ГК назначают перорально в средних дозах. В случае хронического течения РеА показаны сульфасалазин, метотрексат, азатиоприн. Получены также данные об успешном применении отдельных генно-инженерных биологических препаратов, преимущественно ингибиторов фактора некроза опухоли α , при резистентных к терапии хронических РеА. Однако небольшое число наблюдений пока не позволяет дать объективную оценку этому методу лечения [22–24]. В указанных ситуациях также представляется перспективным применение ингибиторов интерлейкина 17 секукинумаба и иксекизумаба, которые в настоящее время одобрены для лечения других хронических HLA-B27-ассоциированных воспалительных поражений суставов (анкилозирующий спондилит, псориатический артрит). Так, индийские ученые описали два случая успешного применения секукинумаба у больных тяжелым хроническим РеА, рефрактерным к этанерцепту [25].

При стихании активности артрита в лечебный план включают реабилитационные мероприятия: физиотерапию, массаж, лечебную физкультуру, санаторно-курортное лечение.

Реактивный артрит и SARS-CoV-2

В период пандемии COVID-19, вызванного SARS-CoV-2, был зарегистрирован ряд случаев развития острого артрита после перенесенной инфекции, которые классифицировались как РеА. Артрит развивался в среднем в течение 21 дня после появления симптомов COVID-19. Поражение суставов было преимущественно олигоартикулярным, то есть типичным для РеА, реже наблюдались моно- и полиартрит. Отмечались также дактилит, энтезит ахиллова сухожилия и поражение кожи по типу псориаза или васкулита. Среди восьми пациентов, у которых было выполнено исследование на HLA-B27, только у одного результат оказался положительным. Исследование синовиальной жидкости с помощью ПЦР с обратной транскриптазой на наличие SARS-CoV-2, проведенное в четырех случаях, дало отрицательный

результат. Артрит разрешился спонтанно на 27-й день у одного пациента. Остальные случаи регрессировали на фоне применения НПВП и введения внутрисуставных инъекций ГК [1, 26, 27].

Сообщалось также о четырех пациентах, у которых развился острый воспалительный артрит после COVID-19. Анализ синовиальной жидкости показал наличие кристаллических артропатий (подагра и болезнь депоирования кристаллов пирофосфата кальция) [28]. Острые заболевания, включая инфекции, являются хорошо известными факторами риска обострений подагры и псевдоподагры. Именно поэтому во время пандемии, вызванной SARS-CoV-2, важно при каждом случае острого артрита выполнять исследование синовиальной жидкости с помощью поляризационной микроскопии.

Прогноз

У абсолютного большинства больных полное выздоровление отмечается в течение 6–12 месяцев. Примерно у четверти пациентов, переболевших РеА, через год и более развиваются такие заболевания из группы СпА, как анкилозирующий спондилит или псориатический артрит. Рецидивы часто связаны с повторным инфицированием. В качестве прогностических факторов хронизации процесса, наблюдаемой в 20% случаев, рассматриваются мужской пол, позитивность по HLA-B27, семейный анамнез в отношении СпА и неполноценное лечение в острой фазе болезни. К особенностям течения хронического РеА относят преимущественно моно- или олигоартикулярное поражение, редкое развитие эрозивного процесса в периферических суставах и возможность трансформации в другие СпА. Описаны случаи летальных исходов, обусловленных развитием амилоидоза или тяжелым поражением сердца. ☺

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательских работ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», №/№ государственных заданий 1021051503137-7 и 1021051503137-9. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Литература

1. Zeidler H., Hudson A.P. Reactive arthritis update: spotlight on new and rare infectious agents implicated as pathogens. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2021; 23 (7): 53.
2. Ford D.K. Natural history of arthritis following venereal urethritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1953; 12 (3): 177–197.
3. Csonka G.W. Significance of sacro-iliitis in Reiter's disease. *Br. J. Vener. Dis.* 1959; 35: 77–80.
4. Ahvonen P., Sievers K., Aho K. Arthritis associated with Yersinia enterocolitica infection. *Acta Rheumatol. Scand.* 1969; 5 (3): 232–253.
5. Panush R.S., Wallace D.J., Dorff R.E., Engleman E.P. Retraction of the suggestion to use the term "Reiter's syndrome" sixty-five years later: the legacy of Reiter, a war criminal, should not be eponymic honor but rather condemnation. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (2): 693–694.



6. Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2011; 25 (3): 347–357.
7. Inman R.D. Reactive arthritis / ed. M.L. Hochberg, A.J. Silman, J.S. Smolen et al. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia, 2015. P. 928–940.
8. Colmegna I., Cuchacovich R., Espinoza L.R. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004; 17 (2): 348–369.
9. Zeidler H., Hudson A.P. New insights into Chlamydia and arthritis. Promise of a cure? *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (4): 637–644.
10. García-Kutzbach A., Chacón-Súchite J., García-Ferrer H., Iraheta I. Reactive arthritis: update 2018. *Clin. Rheumatol.* 2018; 37 (4): 869–874.
11. Stavropoulos P.G., Soura E., Kanelleas A., et al. Reactive arthritis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29 (3): 415–424.
12. Lucchino B., Spinelli F.R., Perricone C., et al. Reactive arthritis: current treatment challenges and future perspectives. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019; 37 (6): 1065–1076.
13. Агабабова Э.Р., Бунчук Н.В., Шубин С.В. и др. Критерии диагноза реактивных артритов (проект). *Научно-практическая ревматология*. 2003; 3: 82–83.
14. Bardin T., Enel C., Cornelis F., et al. Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a Greenland population. *Arthritis Rheum.* 1992; 35 (2): 190–194.
15. Laasila K., Laasonen L., Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62 (7): 655–658.
16. Ковалев Ю.Н., Ильин Н.И. *Болезнь Рейтера*. Челябинск: Вариант-книга, 1993.
17. Белов Б.С., Шубин С.В., Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Реактивные артриты. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (4): 414–420.
18. Yli-Kerttula T., Luukkainen R., Yli-Kerttula U., et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62 (9): 880–884.
19. Carter J.D., Espinosa L.R., Inman R.D., et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (5): 1298–1307.
20. Zeidler H., Hudson A.P. Chlamydia-induced reactive arthritis: disappearing entity or lack of research? *Curr. Rheumatol. Rep.* 2019; 21 (11): 63.
21. Hamdulay S.S., Glynn S.J., Keat A. When is arthritis reactive? *Postgrad. Med. J.* 2006; 82 (969): 446–453.
22. Zeng H., Luo B., Zhang Y., et al. Treatment of reactive arthritis with biological agents: a review. *Biosci. Rep.* 2020; 40 (2): BSR20191927.
23. Wendling D., Prati C., Chouk M., Verhoeven F. Reactive arthritis: treatment challenges and future perspectives. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2020; 22 (7): 29.
24. Thorsteinsson B., Geirsson A.J., Krogh N.S., et al. Outcomes and safety of tumor necrosis factor inhibitors in reactive arthritis: a nationwide experience from Iceland. *J. Rheumatol.* 2020; 47 (10): 1575–1581.
25. Padhan P., Maikap D. Secukinumab therapy in reactive arthritis: report of two cases. *Mod. Rheumatol. Case Rep.* 2022; 6 (1): 22–24.
26. Jubber A., Moorthy A. Reactive arthritis: a clinical review. *J. R. Coll. Physicians Edinb.* 2021; 51 (3): 288–297.
27. Pal A., Roongta R., Mondal S., et al. Does post-COVID reactive arthritis exist? Experience of a tertiary care centre with a review of the literature. *Reumatol. Clin.* 2022.
28. López-González M.D., Peral-Garrido M.L., Calabuig I., et al. Case series of acute arthritis during COVID-19 admission. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; annrheumdis-2020-217914.

Modern Approaches to the Diagnosis and Therapy of Reactive Arthritis

B.S. Belov, MD, PhD, N.V. Muravyova, PhD, Sh.F. Erdes, MD, PhD, Prof.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

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

Currently, the problem of reactive arthritis (ReA) remains important. This is due to the sufficiently high prevalence of the disease. The analysis of epidemiological data allows us to put forward a number of possible reasons explaining the different frequency of ReA in certain regions of the Russian Federation and in other countries. The article details the clinical picture of the disease, analyzes the significance of various laboratory techniques aimed at identifying the causative agent of ReA. The main approaches to the therapy of ReA, including the use of antimicrobial drugs, are described.

Key words: reactive arthritis, urogenital chlamydia, diagnosis, antimicrobial therapy



Обоснованный выбор таргетной терапии при псориатическом артрите. Мнение экспертов

Актуальность проблемы псориатического артрита (ПсА) обусловлена развитием функциональных нарушений и снижением качества жизни пациентов.

Широкий спектр разработанных на сегодняшний день генно-инженерных биологических препаратов позволяет реализовать персонализированный подход к лечению больных ПсА.

Возможностям моноклонального антитела к интерлейкину 23 гуселькумаба при ПсА был посвящен симпозиум компании «Янсен», состоявшийся 17 марта 2022 г. в рамках XXI Всероссийской школы ревматологов им. академика В.А. Насоновой с международным участием «Ревматические заболевания и пандемия COVID-19».

Генно-инженерные биологические препараты как современный стандарт лечения пациентов с псориатическим артритом

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание, ассоциирующееся с псориазом и спондилоартритом. Как отметил Евгений Львович НАСОНОВ, академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой), главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России, президент общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», для ПсА характерны клинические и иммуногенетические «перекресты» с другими иммуновоспалительными заболеваниями. Как следствие, коморбидность при ПсА выше, чем при псориазе. Поскольку псориаз предшествует развитию псориатического артрита, дерматологи имеют возможность проводить профилактику его развития, раннюю диагностику и лечение.

ПсА рассматривается как эволюция псориатической болезни¹, при которой происходит активация клеточного иммунитета в коже и синовии с последующей гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) 1, 6, 12, 17 и 23, хемокины. D.R. Jadon и соавт., изучив биоптаты синовиальной ткани у больных ПсА, выявили выраженную гетерогенность, которую может определять преобладание тех или иных патогенетических механизмов при разных формах ПсА на разных стадиях его прогрессирования². Патология энтезисов также играет фундаментальную роль в инициации и последующем развитии симптомокомплекса, характерного для данной патологии. В дальнейшем поражение суставов и мышечно-скелетные заболевания классифицируют на энтезиальный субтип, синовиальный субтип и др.

Для лечения псориаза и псориатического артрита используют подавляющие эффекты или блокирующие сигнализацию провоспалительных цитокинов препараты, такие как глюкокортикоиды (ГК), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), ингибиторы сигнальных молекул (янус-киназы и др.). В спектре механизмов патогенеза иммуновоспалительных заболеваний, к каковым относятся псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, особого внимания заслуживает активация Th17-иммунного ответа, связанная с дисбалансом синтеза цитокинов, формирующих ось «ИЛ-23/ИЛ-17». Следует отметить, что ИЛ-23 играет ключевую роль в дифференцировке и пролиферации Th17, определяющих Th17-иммунный ответ³. Важный вклад в развитие аутоиммунной патологии также вносит ось «ИЛ-23/ИЛ-17». ИЛ-23 характеризуется как плейотропный цитокин, мишенями которого являются Th17, естественные киллеры, эозинофилы,

¹ FitzGerald O., Ogdie A., Chandran V., et al. Psoriatic arthritis. Nat. Rev. Dis. Primers. 2021; 7 (1): 59.

² Jadon D.R., Stober C., Pennington S.R., FitzGerald O. Applying precision medicine to unmet clinical needs in psoriatic disease. Nat. Rev. Rheumatol. 2020; 16 (11): 609–627.

³ Насонов Е.Л., Коротаева Т.В., Родолфи С., Селми К.Ф. Перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 23 гуселькумаба при псориатическом артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2022; 60 (1): 80–90.



Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

эпителиальные клетки, моноциты, макрофаги, дендритные клетки⁴. ИЛ-23 стимулирует синтез ИЛ-17, усиливает пролиферацию Т-клеток и Т-клеток памяти, активирует естественные киллеры, выработку нейтрофилов, кератоцитов, остеокластов, регулирует синтез антител. В настоящее время блокада ИЛ-23 рассматривается как эффективный подход к лечению псориаза и псориатического артрита.

Далее академик Е.Л. Насонов перечислил особенности блокаторов ИЛ-23 при псориазе и псориатическом артрите:

- высокая эффективность по PASI 90/100 (Psoriasis Area and Severity Index), в том числе у тяжелых пациентов, резистентных к медикаментозной терапии;
- стабилизация и нарастание эффектов при длительном лечении (высшестьоящий эффект ИЛ-23

по отношению к нижестоящему синтезу ИЛ-17);

- сохранение эффекта после прекращения терапии;
- оптимальное соотношение «риск/польза»;
- отсутствие влияния на ИЛ-23-независимые механизмы синтеза ИЛ-17.

В настоящее время известны ИЛ-23-зависимые и независимые механизмы синтеза ИЛ-17⁵. Так, синтез ИЛ-17 в коже связан с локальной продукцией ИЛ-23, в то же время синтез ИЛ-17 в энтезисах (аксиальных и периферических) частично не зависит от ИЛ-23 и может быть обусловлен локальным взаимодействием мезенхимальных клеток с Th17. Поэтому ингибиторы ИЛ-23 могут демонстрировать выраженный эффект при псориазе, псориатическом артрите, воспалительных заболеваниях кишечника и менее выраженный – при анкилозирующем спондилите. Бло-

каторы ИЛ-17 неэффективны при воспалительных заболеваниях кишечника и даже способны вызывать их обострение. Это обуславливает необходимость персонализированного подхода к выбору терапии иммуновоспалительных заболеваний.

Существует довольно широкий спектр ГИБП, способных блокировать цитокины оси «ИЛ-23/ИЛ-17» при псориазе и псориатическом артрите. К ингибиторам ИЛ-23 относятся моноклональные антитела к p40 ИЛ-12 и ИЛ-23 устекинумаб и бриакинумаб и моноклональные антитела к p19 ИЛ-23 гуселькумаб, рисанкизумаб, тилдракизумаб.

Завершая выступление, академик Е.Л. Насонов отметил, что на данный момент времени активно обсуждаются результаты новых исследований, в том числе эффективности ингибиторов ИЛ-23 при псориатическом спондилите.

Возможности и преимущества генно-инженерных биологических препаратов при раннем назначении при псориатическом артрите

В начале своего выступления Александр Михайлович ЛИЛА, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор НИИР им. В.А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, привел данные о распространенности иммуновоспалительных заболеваний в Российской Федерации⁶. Согласно официальной статистике, количество взрослых больных ПсА составляет 20 тыс., согласно расчетным данным по рутинной практике – 407 тыс.

Псориатический артрит считается одним из самых резистентных к лечению артритов. Для него характерно раннее возникновение суставных эрозий. Так, при наличии симптомов ПсА одна или более эрозий наблюдаются у 25–27% пациентов, через два года, несмотря на клиническое улучшение, – у 47%, через десять лет более пяти суставных деформаций – у 58%⁷⁻⁹. Поэтому диагностика заболевания на раннем этапе является важным условием эффективного лечения и предупреждения инвалидизации больных.

Основные цели фармакотерапии включают достижение ремиссии или минимальной активности основных клинических проявлений ПсА, замедление или предупреждение его рентгенологического прогрессирования, снижение риска развития коморбидных состояний, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов¹⁰.

Выбор терапии зависит от доминанты и активности клинических проявлений ПсА, наличия факторов неблагоприятного прогноза, особенно структурных поврежденных суставов и сопутствующих заболеваний.

Внедрение в клиническую практику ГИБП изменило парадигму терапии ПсА. В настоящее время ГИБП

⁴ Pastot-Fernandez G., Mariblanca I.R., Navarro M.N. Decoding IL-23 signaling cascade for new therapeutic opportunities. Cell. 2020; 9 (9): 2044.

⁵ McGonagle D.G., McInnes I.B., Kirkham B.W., et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. Ann. Rheum. Dis. 2019; 78 (9): 1167–1178.

⁶ Галушко Г.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (1): 32–39.

⁷ Kane D., Stafford L., Bresnihan B., FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. Rheumatology (Oxford). 2003; 42 (12): 1460–1468.

⁸ Coates L.C., Moverley A.R., McParland L., et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2015; 386 (10012): 2489–2498.

⁹ Gladman D.D. Natural history of psoriatic arthritis. Baillieres Clin. Rheumatol. 1994; 8 (2): 379–394.

¹⁰ Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Г.Ю. и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018; 12 (2): 22–35.



рекомендуется назначать при умеренной или высокой активности ПсА, сохраняющейся на фоне терапии метотрексатом либо другими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и/или таргетными синтетическими БПВП (тсБПВП) на протяжении трех месяцев и более, или при непереносимости этих препаратов, наличии эрозий суставов, значительных ухудшениях функциональных индексов качества жизни, а также при BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) более 4 баллов и/или наличии функциональных нарушений при применении двух БПВП в течение четырех недель¹¹. На сегодняшний день для лечения псориатического артрита в Российской Федерации применяются ингибиторы ФНО- α , моноклональные антитела к ИЛ-12/23, ИЛ-23 и ИЛ-17, ингибиторы янус-киназ. Как уже отмечалось, роль ИЛ-23 в патогенезе ПсА чрезвычайно важна. Данный цитокин запускает дифференцировку Th17 с последующей активацией сигнальных путей, стимулирует продукцию амплификаторов, эфферентных клеток, провоспалительных цитокинов, что приводит к хроническому воспалению, повреждению хрящевой и костной ткани¹². Гуселькумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, селективно взаимодействующее с p19-субъединицей ИЛ-23. За счет блокады ИЛ-23 гуселькумаб ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов, снижает исходно повышенные уровни ИЛ-17А, ИЛ-17В и ИЛ-22 у пациентов с активным ПсА¹³.

Оценке эффективности гуселькумаба при ПсА были посвящены исследования фазы III DISCOVER 1 и 2^{14,15}. В исследовании DISCOVER-1 из 381 включенного пациента с активным ПсА около 30% получали лечение одним или двумя ингибиторами ФНО- α . В исследование DISCOVER-2 были включены 739 пациентов с активным ПсА, не получавших ранее ГИБП. В обоих исследованиях проведена рандомизация на следующие группы: гуселькумаб в дозе 100 мг каждые четыре недели, гуселькумаб в дозе 100 мг каждые восемь недель и плацебо.

Согласно полученным результатам, через 24 недели эффективность гуселькумаба, независимо от схемы применения, была выше, чем эффективность плацебо, по ACR 20/ACR 50 (American College of Rheumatology). Во всех группах гуселькумаба отмечалась статистически значимая положительная динамика в отношении кожных проявлений^{14,15}.

Особый интерес представляют результаты исследования фазы IIIb COSMOS, в котором оценивались эффективность и безопасность гуселькумаба у пациентов с ПсА, резистентным к ингибиторам ФНО- α ¹⁶. В исследовании COSMOS приняли участие 285 пациентов с активным ПсА, прекративших лечение ФНО- α из-за неэффективности или плохой переносимости.

Участники исследования были рандомизированы в соотношении 2:1 на группу терапии гуселькумабом в дозе 100 мг (нулевая и четвертая недели, затем каждые восемь недель) и группу плацебо. Через 24 недели группа плацебо была переведена на гуселькумаб (каждые четыре недели).

Длительность исследования составила 44 недели.

Первичная конечная точка – ответ по ACR 20. Вторичные конечные точки – изменение HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) и SF-36 PCS (Short Form – 36 Physical Component Summary), ответ по ACR 50, ответ по PASI 100 (у пациентов с исходным обширным поражением кожи).

Через 24 недели гуселькумаб статистически значимо превосходил плацебо в отношении достижения первичных и вторичных конечных точек. Так, через 24 недели в группе гуселькумаба улучшения по ACR 20 достигли 48% пациентов против 20% в группе плацебо.

В группе плацебо перевод на гуселькумаб ассоциировался с возрастанием эффективности терапии. Через 48 недель ACR 20 достигли 58% пациентов из группы гуселькумаба и 55% пациентов из группы плацебо, переведенных затем на гуселькумаб. Аналогичные результаты наблюдались в отношении достижения ответа по ACR 50.

В исследовании 67% пациентов имели энтезиты, 37% – дактилиты. Через 24 недели терапии разрешение энтезитов отмечено у 40% в группе гуселькумаба и 19% в группе плацебо, разрешение дактилитов – у 45 и 25% соответственно. Через 48 недель разрешение энтезитов имело место у 57% пациентов в группе изначально получавших гуселькумаб и 40% переведенных с плацебо на гуселькумаб, разрешение дактилитов – у 67 и 85% соответственно.

Гуселькумаб продемонстрировал сопоставимый с плацебо профиль безопасности. Серьезные инфекции

¹¹ Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018; 12 (3): 4–18.

¹² Bagel J., Shwartzman S. Enthesitis and dactylitis in psoriatic disease: a guide for dermatologists. Am. J. Clin. Dermatol. 2018; 19 (6): 839–852.

¹³ Инструкция по применению препарата Тремфея от 05.08.2019. ЛП-005886.

¹⁴ Deodhar A., Helliwell P.S., Boehncke W.H., et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2020; 395 (10230): 1115–1125.

¹⁵ Mease P.J., Rahman P., Gottlieb A.B., et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2020; 395 (10230): 1126–1136.

¹⁶ Coates L.C., Gossec L., Theander E., et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who are inadequate responders to tumour necrosis factor inhibitors: results through one year of a phase IIIb, randomised, controlled study (COSMOS). Ann. Rheum. Dis. 2022; 81 (3): 359–369.



развились только у двух пациентов. Два пациента из группы плацебо и три пациента из группы гуселькумаба сообщили о появлении психических расстройств, которые были отнесены к серьезным нежелательным явлениям. На протяжении 56-недельной терапии не было зафиксировано случаев оппортунистических инфекций, активного туберкулеза,

реакций, сходных с анафилактической/сывороточной болезнью, случаев развития воспалительных заболеваний кишечника или смерти. За год терапии гуселькумабом частота нежелательных явлений не увеличилась. Таким образом, в исследовании COSMOS у больных активным ПсА с недостаточной эффективностью терапии ингибиторами ФНО- α проде-

монстрированы устойчивый эффект, а также благоприятный профиль безопасности гуселькумаба.

В заключение профессор А.М. Лиля подчеркнул, что результаты исследований и данные реальной клинической практики свидетельствуют о расширении терапевтических возможностей при применении данного препарата у пациентов с ПсА.

Оценка эффективности терапии и факторы неблагоприятного прогноза у пациентов с псориатическим артритом

По словам Алены Игоревны ЗАГРЕБНЕВОЙ, к.м.н., заведующей отделением ревматологии городской клинической больницы № 52, доцента кафедры общей терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, актуальной проблемой остается поздняя диагностика ПсА. Как показывает собственный клинический опыт, между дебютом клинических проявлений и постановкой диагноза зачастую проходит не менее десяти лет, что затрудняет достижение минимальной активности и ремиссии заболевания. Задержка с диагностикой ПсА более чем на шесть месяцев приводит к прогрессированию заболевания с появлением эрозии суставов, мутилирующего артрита, деформации суставов и нарушения их функций, сакроилиита¹⁷.

Согласно рекомендациям экспертов Европейской антиревматической лиги 2019 г., основной целью лечения ПсА является максимальное улучшение качества жизни пациентов, связанного со здоровьем, посредством контроля симптомов, предотвращения структурных повреждений, нормализации функционирования¹⁸.

Важно учитывать проявления заболевания не только со стороны скелетно-мышечной системы, но и со стороны кожи, органов зрения, желудочно-кишечного тракта, обращать внимание на наличие сопутствующих заболеваний (метаболического синдрома, сердечно-сосудистой патологии, депрессии). В городской клинической больнице № 52 стандартный осмотр ревматологом пациента с ПсА или спондилоартритом предусматривает уточнение наличия воспалительной боли в спине (шейный, грудной, поясничный отделы) и определение BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), оценку суставного синдрома, поражения кожи по PASI, наличия/отсутствия энтезитов по MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score), кокситов, дактилитов, поражения ногтей, органов зрения, воспалительных заболеваний кишечника. Наряду с лабораторной активностью определяется эффективность ранее проводившейся и применяемой на современном этапе терапии. «Без такого полноценного осмотра нельзя правильно оценить динамику состояния больного и принять решение о дальней-

шей тактике его ведения», – пояснила А.И. Загребнева.

Для оценки суставного синдрома у пациентов с ПсА специалисты клиники используют DAS 28 (Disease Activity Score) и BASMI, тяжести и активности псориатического процесса – PASI, энтезитов – MASES, общей оценки активности заболевания – BASDAI и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Важное значение имеет оценка качества жизни с помощью HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), FACIT (Functional Assessment Chronic Illness Therapy), SF-36 и др.

Согласно данным регистра CORRONA, у 65% пациентов имеет место сочетание нескольких доменов ПсА. Особое внимание уделяется наличию энтезитов, которые существенно снижают качество жизни и работоспособность. У больных ПсА с энтезитами активность заболевания значительно выше, качество жизни и вероятность достижения минимальной активности заболевания ниже, чем у пациентов без энтезитов¹⁹.

В связи с этим особый интерес представляют результаты регистрационных исследований, продемонстрировавшие положительное влияние гуселькумаба на динамику энтезитов и дактилитов уже с восьмой недели терапии и возрастание эффекта к 16-й и 24-й неделям²⁰.

¹⁷ Haroon M., Gallagher P., FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (6): 1045–1050.

¹⁸ Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A., et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (6): 700–712.

¹⁹ Mease P., Karki C., Palmer J.B., et al. Clinical characteristics, disease activity, and patient-reported outcomes in psoriatic arthritis patients with dactylitis or enthesitis: results from the CORRONA psoriatic arthritis/spondyloarthritis registry. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2017; 69 (11): 1692–1699.

²⁰ McGonagle D., McInnes I., Deodhar A., et al. Effects of guselkumab, a monoclonal antibody that specifically binds to the p19-subunit of interleukin-23, on dactylitis and enthesitis in patients with active psoriatic arthritis: pooled results through week 24 from two phase 3 studies. *EULAR*, 2020. Abstr. AB0801: 1701.



Существенно снижают качество жизни больных ПсА псориаз волосяной части головы, ладонно-подошвенный псориаз и псориаз ногтей, трудно поддающиеся коррекции даже современными препаратами. В прямых сравнительных исследованиях показано, что гуселькумаб превосходил адалимумаб по эффективности при проблемном псориазе²¹. Кроме того, он обеспечивал устойчивый результат терапии в течение года²¹. Одним из факторов неблагоприятного течения ПсА является степень рентгенологического прогрессирования. Согласно результатам рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, терапия гуселькумабом сдерживала рентгенологическое прогрессирование у пациентов с ПсА²⁰.

Псориаз ассоциируется с целым рядом заболеваний, поэтому при выборе препарата важна не только его долгосрочная эффективность, но и безопасность. Препарат Трёмфея (гуселькумаб) характеризуется хорошим профилем безопасности. Ни в одном из исследований у получавших препарат Трёмфея не отмечено развития оппортунистических инфекций, активации латентной туберкулезной инфекции, серьезных сердечно-сосудистых явлений, мелкоклеточного рака кожи²². Трёмфея – препарат с низким уровнем иммуногенности и нежелательных реакций в месте инъекций. Препарат Трёмфея предпочтительно назначать пациентам с высо-

кой активностью ПсА в отсутствие контроля любого клинического домена стандартной терапией, лицам с проблемным псориазом, высоким значением PASI, лабораторной активностью ПсА, коморбидностью (метаболическим синдромом, ожирением, латентной туберкулезной инфекцией, инфекционным статусом и др.).

Подводя итог, А.И. Загребнева напомнила о том, что встречаются псориаз, псориатический артрит и спондилоартрит без псориаза, поэтому необходимо уточнять семейный анамнез. Следует помнить и о возможном бессимптомном и атипичном болевом симптоме при аксиальном поражении и проводить оценку рентгенологического прогрессирования.

Применение гуселькумаба в терапии псориатического артрита. Опыт НИИР им. В.А. Насоновой

Широкий спектр разработанных на сегодняшний день ГИБП обуславливает возможность реализации персонализированного подхода к ведению пациентов. Татьяна Викторовна КОРОТАЕВА, д.м.н., руководитель отдела спондилоартритов, заведующая лабораторией псориатического артрита НИИР им. В.А. Насоновой, сфокусировала свое выступление на практических вопросах применения гуселькумаба при ПсА, представив данные двух клинических наблюдений.

Клинический случай 1. Пациент К., 33 года, рост – 200 см, вес – 105 кг. Обратился в НИИР им. В.А. Насоновой. Диагноз: псориатический спондилит с поражением поясничного отдела позвоночника, HLA-B27 отрицательный, олигоартрит второй стадии, ахиллодиния справа, активность процесса умеренная (BASDAI – 3, DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) – 18, функциональная независимость – 1). Псориаз распростра-

ненный, бляшечный, тяжелого течения (BSA (Body Surface Area) – 40%, PASI – 36).

Сопутствующие заболевания: гиперурикемия вторичная, синдром Жильбера.

Из-за наличия патологии желудочно-кишечного тракта терапия метотрексатом (Методжект подкожно 7,5 мг/нед № 3) сопровождалась повышением активности аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы в пять раз, уровня билирубина в два раза.

Лечение апремиластом было отменено из-за неэффективности.

Длительность псориаза – 16 лет (с 17-летнего возраста), длительность артрита – 1 год 9 месяцев (с весны 2018 г.).

Учитывая сохраняющуюся активность ПсА, вовлечение аксиального скелета, тяжелый псориаз, непереносимость метотрексата и неэффективность апремиласта, пациенту назначена генно-инженерная

биологическая терапия ингибитором ИЛ-23 гуселькумабом (препаратом Трёмфея) в дозе 100 мг подкожно. Через четыре недели, перед вторым введением гуселькумаба, наблюдалось уменьшение выраженности гиперемии, шелушения кожи, хотя площадь псориаза осталась прежней (PASI – 21,8, BSA – 40%). После первой инъекции гуселькумаба исчезли боль в спине и суставах, кроме первого плюснефалангового сустава левой стопы, а также утренняя скованность. Число болезненных суставов (ЧБС) – 1, число припухших суставов (ЧПС) – 0, воспалительная боль в спине (ВБС) отсутствует, BASDAI – 2,4, DAPSA – 3,64.

Через 12 недель, перед третьим введением гуселькумаба, у пациента отмечалось более чем десятикратное уменьшение площади псориаза (BSA – 3%) и значимое снижение его активности (PASI – 1,4), отсутствие артритов и энтезитов.

Через 20 недель терапии, перед четвертым введением гуселькумаба, констатирована ремиссия: ЧБС/ЧПС – 0, ВБС отсутствует, DAPSA – 0,33, BASDAI – 0,8, BSA – 0,5%. Однако сохранились

²¹ Reich K., Armstrong A.W., Foley P., et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. J. Am. Acad. Dermatol. 2017; 76 (3): 418–431.

²² Wechter T., Cline A., Feldman S.R., et al. Targeting p19 as a treatment option for psoriasis: an evidence-based review of guselkumab. Ther. Clin. Risk. Manag. 2018; 14: 1489–1497.

ЖИЗНЬ В КАЖДОЙ МИНУТЕ

1/2 пациентов достигли ACR50 к 52 неделе терапии^{2,3}

3/5 пациентов** достигли разрешения энтезита к 52 неделе терапии³

3/4 пациентов* достигли разрешения дактилита к 52 неделе терапии³

8/10 пациентов достигли PASI90, ответ на терапию сохранялся в течение 5 лет⁸

у 0% пациентов возникли желудочно-кишечные НЯ или парадоксальные ВЗК⁵

у <1% пациентов возникли серьезные инфекции в период лечения^{6,7}

Реклама

Тремфрея – представитель нового класса иИЛ23, влияющий на все клинические проявления псориатического артрита в сочетании с благоприятным профилем безопасности²⁻⁹

*округленный результат. 75% пациентов на терапии гуселькумабом не имеют симптомов дактилитов к 52 неделе терапии

**58% пациентов на терапии гуселькумабом не имеют симптомов энтезитов к 52 неделе

1. Deodhar A, et al. Lancet 2020;395:S0140-6736(20)30265-8; 2. Mease PJ, et al. Lancet 2020;395:S0140-6736(20)30263-4; 3. McInnes IB, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19-Subunit of Interleukin-23. Through Week 52 of a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis. Poster presented at EULAR 2020; 4. McGonagle D, et al. Effects of Guselkumab, a Monoclonal Antibody That Specifically Binds to the p19-Subunit of Interleukin-23, on Dactylitis and Enthesitis in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Pooled Results through Week 24 from Two Phase 3 studies. Poster presented at EULAR 2020; 5. Rahman P, et al. Integrated Safety Results of Two Phase-3 Trials of Guselkumab in Patients with Psoriatic Arthritis Through the Placebo-Controlled Periods. Poster presented at EULAR 2020; 6. Blauvelt A et al. J Am Acad Dermatol 2017;76(3):405-417; 7. Reich K et al. J Am Acad Dermatol 2017;76(3):418-431; 8. Griffiths et al. Стендовый доклад на «Coastal Dermatology Symposium 2020», 15-16 октября 2020 г; 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Тремфрея ЛП-005686 от 30.03.2021 Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> Дата обращения: 7.05.2021

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТРЕМФРЕЯ, ЛП-005686

Перед применением ознакомьтесь с полной версией инструкции.

Торговое наименование препарата – Тремфрея (гуселькумаб), раствор для подкожного введения. Показания к применению. Бляшечный псориаз. Препарат Тремфрея показан для терапии бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия. **Псориатический артрит.** Препарат Тремфрея в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом показан для терапии активного псориатического артрита у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа или при непереносимости предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания.** тяжелая степень гиперчувствительности к гуселькумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимые активные инфекции (например, активный туберкулез); детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы. Бляшечный псориаз.** Рекомендуемая доза препарата Тремфрея составляет 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. **Псориатический артрит.** Препарат Тремфрея рекомендуется применять в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции, вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. У пациентов с высоким риском повреждения суставов возможно рассмотреть применение препарата в дозе 100 мг с последующими введениями 1 раз каждые 4 недели. **Побочные действия.** Побочные действия препарата Тремфрея, отмеченные в ходе клинических исследований у пациентов с псориазом и в пострегистрационном периоде: **Инфекции и инвазии:** инфекции дыхательных путей, инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, грибковые инфекции кожи, гастроэнтерит. **Лабораторные и инструментальные данные:** повышение активности трансаминаз, снижение числа нейтрофилов. **Нарушения со стороны иммунной системы:** гиперчувствительность, анафилактическая реакция. **Нарушения со стороны нервной системы:** головная боль. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** сыпь, крапивница. **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:** артралгия. **Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:** реакции в месте инъекции. **Особые указания. Инфекции.** Пациенты, получающие терапию препаратом Тремфрея, должны быть проинформированы о том, что при появлении каких-либо признаков хронической или острой инфекции (включая туберкулез) им следует обратиться за медицинской помощью. В случае развития у пациента клинически значимой или серьезной инфекции или при отсутствии ответа на стандартную терапию инфекции, следует проводить тщательное наблюдение за пациентом и отменять терапию препаратом Тремфрея до момента разрешения инфекции. **Реакции гиперчувствительности.** При возникновении реакций гиперчувствительности тяжелой степени должно быть немедленно прекращено применение препарата Тремфрея и инициирована соответствующая терапия. **Вакцинация.** У пациентов, получающих терапию препаратом Тремфрея, живые вакцины не должны применяться. **Производитель.** Силаг АГ Хоштрасте 201, 8200 Шаффхаузен, Швейцария. **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:** 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.



небольшое шелушение в волосистой части головы, единичные точечные вдавления на ногтях, симптом масляного пятна ногтевой пластины первого пальца левой стопы и симптом наперстка ногтевой пластины четвертого пальца правой кисти.

Таким образом, данное клиническое наблюдение продемонстрировало возможность применения гуселькумаба (препарата Трёмфея) у больного ПсА с коморбидной патологией, его эффективность в отношении уменьшения как кожных, так и аксиальных проявлений вплоть до достижения ремиссии всех клинических проявлений.

Клинический случай 2. Пациент С., 34 года, рост – 168 см, вес – 92 кг, окружность талии – 101 см. Наблюдается в НИИР им. В.А. Насоновой. Диагноз: псориатический артрит, олигоартрит с умеренной активностью (DAPSA – 18,1), энтезит (латеральный надмыщелок в области правого коленного сустава), функциональный класс – 0, распространенный бляшечный псориаз (BSA – 42%, PASI – 15,5), псориаз ногтевых пластин.

Длительность псориаза – 33 года, длительность артрита – пять лет. У пациента в течение шести месяцев отмечалась боль воспалительного характера в поясничном отделе позвоночника.

С 28 июня 2013 г. больной С. получал лечение метотрексатом в дозе 15 мг/нед подкожно, фолиевой кислотой в дозе 6 мг/нед, нестероидными противовоспалительными препаратами.

Поскольку пациент страдал распространенным бляшечным псориазом, в апреле 2015 г. он был включен в международное клиническое исследование эффективности и безопасности гуселькумаба при псориазе средней и тяжелой степени. Инъекции гуселькумабом, которые вводились с 28 апреля 2015 г. по 26 февраля 2020 г., оказали хороший эффект. Однако в сентябре 2020 г., через шесть месяцев по окончании терапии гуселькумабом, наблюдалось обострение псориаза, появление артрита правого голеностопного сустава.

С ноября 2020 г. возобновлен прием метотрексата в дозе 15 мг/нед в сочетании с тиосульфатом натрия внутривенно, проведено внутрисуставное и периартикулярное введение дипроспана в правый голеностопный сустав.

В 25 декабря 2020 г. больному вновь назначен гуселькумаб (препарат Трёмфея) в дозе 100 мг подкожно.

Согласно данным обследования перед первой инъекцией гуселькумаба (визит 1/неделя 0), ЧБС – 5, ЧПС – 0, LEI (Leeds Enthesitis Index) – 1, дактилит отсутствует, DAPSA – 18,1, BASDAI – 4,6, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 5 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) – 1,2 мг/л, BSA – 42%, PASI – 15,5.

Уже через восемь недель после повторного назначения гуселькумаба (схема re-treat) утраченный терапевтический эффект восстановился: BSA – 0,5%, PASI – 1,0.

Помимо гуселькумаба пациент продолжал получать метотрексат в дозе 15 мг/нед подкожно и фолиевую кислоту в дозе 6 мг/нед.

На 12-й неделе лечения гуселькумабом (препаратом Трёмфея) ЧБС составило 1, ЧПС – 0, LEI – 0, DAPSA – 5,1, BASDAI – 0,7, СОЭ – 12 мм/ч, СРБ – 1,0 мг/л, псориаз находился в стадии регресса, на коже – зоны

гиперпигментации вместо псориатических бляшек, BSA – 0,1%.

Через 20 недель терапии, перед четвертой инъекцией гуселькумаба, сохранялась положительная динамика: ЧБС – 0, ЧПС – 0, LEI – 0, DAPSA – 1,1, СОЭ – 30 мм/ч, СРБ – 1,0 мг/л, LEI – 0, BSA – 0,1%.

После четвертой инъекции препарата достигнутый результат в виде ремиссии псориаза и артрита сохранялся в течение восьми недель.

Резюмируя вышесказанное, Т.В. Коротаяева сделала следующие выводы:

- применение гуселькумаба в дозе 100 мг по стандартной схеме при тяжелом и среднетяжелом псориазе с поражением ногтей и ПсА умеренной активности позволяет достичь ремиссии псориаза, периферического артрита и энтезита к 20-й неделе как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом;
- при повторном назначении гуселькумаба (re-treat) после длительного перерыва (десять месяцев) быстро и полностью восстанавливается эффект терапии;
- гуселькумаб безопасен у пациентов с коморбидной патологией, в частности с синдромом Жильбера, гипериурикемией, метаболическими нарушениями (абдоминальным ожирением).

Заключение

В последнее время в ревматологическую и дерматологическую практику внедряются ингибиторы ИЛ-23, представителем которых является гуселькумаб (Трёмфея).

Гуселькумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, селективно взаимодействующее с p19-субъединицей ИЛ-23.

Препарат Трёмфея зарегистрирован для лечения псориаза средней и тяжелой степени, активного псориатического артрита у пациентов с неэффективностью тсБПВП.

Представленные экспертами результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют об эффективно-

сти и безопасности гуселькумаба у больных ПсА, ранее не получавших ГИБП, с неадекватным ответом на стандартное лечение или терапию ингибиторами ФНО-α.

Данные клинических наблюдений также подтверждают эффективность и безопасность гуселькумаба (препарата Трёмфея) при ПсА умеренной активности и тяжелом псориазе с поражением ногтей, в том числе у коморбидных больных.

Терапия гуселькумабом (препаратом Трёмфея) характеризуется быстрым клиническим эффектом, удобным режимом применения, а также низкими показателями иммуногенности, что способствует более высокой приверженности пациентов лечению. ☺

ПРОГРАММА НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

V МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«МЕДИЦИНА И КАЧЕСТВО. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА
И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ»

КОНФЕРЕНЦИЯ «МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ»

IV КОНФЕРЕНЦИЯ «ВОЕННАЯ МЕДИЦИНА XXI ВЕКА»

КОНФЕРЕНЦИЯ «УПРАВЛЕНИЕ СЕСТРИНСКОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ
ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ»

КОНФЕРЕНЦИЯ «ЗДОРОВОЕ ДЕТСТВО
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19»

КРУГЛЫЙ СТОЛ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
МУЛЬТИМОРБИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ
НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ»

**ВЫСТАВКА
«МЕДИЦИНСКАЯ ИНДУСТРИЯ»**

**КОНКУРС
ИННОВАЦИОННЫХ РЕШЕНИЙ
ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
ЭКСПОФОРУМ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64/1

PMFZ.EXPOFORUM.RU

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ТЕРАПИЯ

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармако-терапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно

