

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

18 (393) 2019



Rheumatology
in general medical practice

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

РЕВМАТОЛОГИЯ в общей врачебной практике

том № 1

- Современная диагностика и терапия воспалительных заболеваний позвоночника и суставов
 - спондилоартрита
 - ревматоидного артрита
 - псориатического артрита
 - остеоартрита
- Системные заболевания соединительной ткани
- Болезни внесуставных мягких тканей
- Лечебная физкультура и физиотерапия в комплексном лечении ревматологических заболеваний

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

ОСТАНОВИ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА РАННЕМ ЭТАПЕ!

 **ОРЕНСИЯ**[®]
(абатацепт)

 **Bristol-Myers Squibb**

Первый и единственный селективный ингибитор костимуляции Т-лимфоцитов
Опыт в клинических исследованиях более 16.000 пациенто-лет
Быстрое начало действия и стойкий ответ на терапию
Хорошо изученный благоприятный профиль безопасности

Краткая инструкция. Оренсия (Абатацепт). Регистрационный номер: ЛСР-005404/09. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 250 мг. Регистрационный номер: ЛП-002236. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения, 125 мг/мл. Фармакологическое действие: абатацепт – рекомбинантный белок, селективно блокирующий ко-стимуляцию Т-лимфоцитов, препятствуя их активации. Показания: Абатацепт для внутривенного введения показан для уменьшения симптомов, усиления клинического ответа, подавления структурных повреждений и улучшения функциональной активности у взрослых с умеренно выраженным или тяжелым активным ревматоидным артритом; детям от 6 лет и старше с умеренно выраженным или тяжелым активным ювенильным идиопатическим артритом с множественным поражением суставов. Абатацепт для подкожного введения показан для лечения умеренно выраженного или тяжелого активного ревматоидного артрита у взрослых. Абатацепт может применяться как в виде монотерапии, так и в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами. Противопоказания: гиперчувствительность к абатацепту и/или любому из вспомогательных компонентов препарата; совместное применение с блокаторами фактора некроза опухоли; совместное применение с азатиоприном, препаратами золота и анакинрой; беременность, лактация; тяжелые неконтролируемые инфекции, в том числе туберкулез; возраст до 6 лет – для внутривенной формы, до 18 лет – для подкожной формы абатацепта. Способ применения и дозы: Ревматоидный артрит взрослых: внутривенно капельно в дозе 500мг для пациентов весом <60кг, 750 мг при

весе 60-100кг и 1000мг у пациентов весом > 100кг. После первого введения препарат вводится через 2 и 4 недели, затем 1 раз в 4 недели. Абатацепт подкожно вводится в дозе 125 мг (1 наполненный шприц) 1 раз в неделю независимо от массы тела пациента. Подкожное введение Абатацепта можно назначать после проведения внутривенной инфузии препарата Абатацепт лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий или без нее. При переводе пациента с внутривенного на подкожное введение препарата первая подкожная инъекция вводится вместо следующей запланированной инфузии препарата Абатацепт. Побочное действие: очень часто (>10%) – инфекции верхних дыхательных путей; часто (>1% и <10%) – инфекции нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, герпетическая инфекция, головная боль, бронхит, головокружение, повышение артериального давления, кашель, боли в животе, диарея, тошнота, диспепсия, изъязвление слизистой оболочки полости рта, сыпь, боли в конечностях, утомляемость, астения, отклонение лабораторных показателей функции печени; нечасто (>0,1% и <1%) – инфекции зубов, онхомикоз, инфицированные кожные язвы, тромбоцитопения, депрессия, тревога, нарушение сна, снижение остроты зрения, тахикардия, брадикардия, эритема, ринит, лейкопения, парестезии, конъюнктивит, «приливы», обострение ХОБЛ, одышка, алопеция, артралгии, аменорея, меноррагия, повышение массы тела. Частота злокачественных опухолей у пациентов с ревматоидным артритом при приеме Оренсии не повышалась. Профиль

нежелательных реакций у взрослых пациентов и у детей одинаков. В ходе двухлетнего слепого для исследователя первого прямого сравнения не меньшей эффективности биологических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов абатацепт подкожно (без нагрузочной внутривенной дозы) и адалимумаб подкожно, клинические, функциональные и рентгенологические данные демонстрируют одинаковую их эффективность у пациентов с умеренно выраженным или тяжелым активным ревматоидным артритом, получающих терапию метотрексатом и не ответившим на нее. В целом в обеих группах наблюдалась одинаковая частота нежелательных явлений, однако, на абатацепте было численно меньше случаев досрочного прекращения терапии, вызванных нежелательными явлениями, серьезными нежелательными явлениями и серьезными инфекциями и меньше реакций в месте инъекции. Условия хранения: хранить при температуре от 2 до 8°С в защищенном от света месте. Не замораживать. Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата абатацепт в виде внутривенной инфузии и подкожной инъекции.

* RA: Rheumatoid arthritis. References: 1. Инструкция по применению препарата Абатацепт, РФ, 2013.2. Weinblatt ME, SchHIM, Valente R, et al. Arthritis Rheum. 2013;65(1):28-35. 3. Thaler KJ, GailJehner G, Klen C, et al. Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2012 Mar. 4. Choy EH. Clin Exp Rheumatol. 2009;27(3):510-518.5. Moreland LW, Allen R, Van den Bosch F et al. Arthritis Rheum. 2002;46(6):1470-1478.6. Emery P. Expert Opin Investig Drugs. 2003;12(4):673-681.7. Weisman MH, Durez P, Hallegua D, et al. J Rheumatol. 2006;33(11):2162-2166

ООО «Бристол-Майерс Сквипб», 105064, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, д. 9. Тел. +7 495 755 92 67



Ревматология в общей врачебной практике. Том 1

Медицинский алфавит № 18 (393) 2019

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфмед»
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Синица

Почтовый адрес: 1129515, г. Москва, а/я 94

Адрес редакции: 1129515, г. Москва,
ул. Академика Королева, д. 13, стр. 1, оф. 804 А

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д. м. н., проф.
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д. м. н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д. м. н., проф.
Брико Николай Иванович, д. м. н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д. м. н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д. м. н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д. м. н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д. м. н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д. м. н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д. м. н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д. м. н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д. м. н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д. м. н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д. м. н., проф.
Крихели Наталья Ильинична, д. м. н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д. м. н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д. м. н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д. м. н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д. м. н., проф.
Михин Вадим Петрович, д. м. н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д. м. н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д. м. н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д. м. н., проф.
Плавунин Николай Филиппович, д. м. н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д. м. н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д. м. н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д. м. н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д. м. н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д. м. н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д. м. н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д. м. н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д. м. н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д. м. н., проф.
Щербо Сергей Николаевич, д. б. н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д. м. н., проф.

Руководитель отдела маркетинга и рекламы серии
«Ревматология в общей врачебной практике»
С. Фомина, medalfavit@inbox.ru, (495) 221-76-48

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности
Б. Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций.
Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.
Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал МА обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статье, ответственность несет автор.

Подписан в печать 21 июня 2019 года.

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит» (комплект)

Содержание

- 6 Спондилоартриты: алгоритмы ведения и опыт таргетной терапии
А. Р. Бабаева, Е. В. Калинина, М. С. Звоноренко, Е. В. Щербинина, И. В. Брамник
- 13 Анализ применения селективного модулятора костимуляции Т-лимфоцитов абатацепта в лечении ревматоидного артрита: данные международной клинической практики
М. А. Борисова, Г. В. Лукина
- 24 Лечебная физкультура для пациентов при сочетании остеопороза и остеоартрита тазобедренных и коленных суставов
Л. П. Евстигнеева, Е. В. Негодаева, Е. В. Орлова, С. Н. Кузяков, Ю. М. Борзунова
- 30 Оценка выраженности и характера необратимых органических повреждений у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией
А. В. Петров, А. С. Гаффарова
- 34 Коморбидная патология и Patient Reported Outcomes при псориатическом артрите: обзор литературы
И. Ф. Файрушина, Э. И. Мухаметишина, Д. И. Абдуганиева
- 39 Безопасность инфликсимаба в условиях реальной клинической практики
Е. С. Аронова, Г. В. Лукина
- 44 Роль физиотерапевтических факторов в улучшении периферической гемодинамики у больных ревматоидным артритом
Г. Н. Кошукова
- 49 Современный подход к диагностике идиопатического лобулярного панникулита
О. Н. Егорова, Б. С. Белов, С. Г. Раденска-Лоповок
- 54 Подписка

Contents

- 6 *Spondyloarthritis: management algorithms and experience of target therapy*
A. R. Babaeva, E. V. Kalinina, M. S. Zvonorenko, E. V. Shcherbinina, I. V. Bramnik
- 13 *Analysis of the use of a selective modulator of cosimulation of T-lymphocytes abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis: data from international clinical practice*
M. A. Borisova, G. V. Lukina
- 24 *Physical exercises for patients with osteoporosis and osteoarthritis of hip and knee joints*
L. P. Evstigneeva, E. V. Negodaeva, E. V. Orlova, S. N. Kuzyakov, Yu. M. Borzunova
- 30 *Assessment of severity and pattern of irreversible organ damage in patients with systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma*
A. V. Petrov, A. S. Gaffarova
- 34 *Comorbid pathology and patient reported outcomes in psoriatic arthritis: literature review*
I. F. Fairushina, D. I. Abduganieva, E. I. Mukhametshina
- 39 *Safety of infliximab in real clinical practice*
E. S. Aronova, G. V. Lukina
- 44 *Role of physiotherapeutic factors in improving peripheral hemodynamics in patients with rheumatoid arthritis*
G. N. Koshukova
- 49 *Modern approach to diagnosis of idiopathic lobular panniculitis (Weber-Christian disease)*
O. N. Egorova, B. S. Belov, S. G. Radenska-Lopovok
- 54 *Subscription*

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Редакционная коллегия

Главный редактор серии «Ревматология в общей врачебной практике»

Бабаева Аида Руфатовна (г. Волгоград),

д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», гл. внештатный специалист-ревматолог Южного федерального округа

Дубиков Александр Иванович (г. Владивосток),

д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, гл. внештатный ревматолог Департамента здравоохранения Приморского края

Лукина Галина Викторовна (г. Москва),

д.м.н., проф. ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, зав. научно-исследовательским отделом ревматологии, рук. Московского городского ревматологического центра

Полунина Ольга Сергеевна (г. Астрахань),

д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

Торопцова Наталья Владимировна (г. Москва),

д.м.н., зав. лабораторией по остеопорозу НУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

Editorial Board

Editor in chief

Babaeva A. R.

MD, DMSci, professor

Volgograd State Medical University, chief supernumerary rheumatologist of the Southern Federal District, Volgograd

Dubikov A. I.

MD, DMSci, professor

Pacific State Medical University, chief supernumerary rheumatologist of the Primorsky Krai Health Department, Vladivostok

Lukina G. V.

MD, DMSci, professor

A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, head of Moscow City Rheumatology Centre, Moscow

Polunina O. S.

MD, DMSci, professor

Astrakhan State Medical University, Astrakhan

Toroptsova N. V.

MD, DMSci

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

О ЦИТИРОВАНИИ И ПРАВИЛАХ ОФОРМЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи // Медицинский алфавит. Серия. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Кошукова Г. Н. Роль физиотерапевтических факторов в улучшении периферической гемодинамики у больных ревматоидным артритом // *Медицинский алфавит. Сер. «Ревматология в общей врачебной практике»* — 2019. — Т. 1. № 33 (210). — С. 10–14.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты medalfavit@mail.ru.

Уважаемые коллеги!

Этот номер журнала «Медицинский алфавит» посвящен актуальным аспектам ревматологии. Как известно, заболевания опорно-двигательного аппарата являются одной из важных проблем медицинской науки и практики в связи с их высокой распространенностью и неблагоприятным влиянием на качество жизни и трудоспособность населения. Значение болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани трудно переоценить, так как их последствия ложатся тяжким социальным и экономическим бременем на общество и государство. Большая часть ревматических болезней характеризуется поражением суставов и позвоночника, при этом патогенез и клинические проявления различных ревматических заболеваний, а следовательно, подходы к их лечению и профилактике имеют существенные различия. Как правило, врачи, работающие в первичном звене системы здравоохранения, первыми сталкиваются с дебютом ревматических болезней, когда правильная и дифференциальная диагностика представляет серьезные трудности. Как показывает клиническая практика, нередко случаи поздней диагностики того или иного ревматического процесса, несвоевременно начатого лечения либо несоответствия лечебных мероприятий утвержденным стандартам и клиническим рекомендациям, что отражается на течении и исходах заболевания.

Нам представляется чрезвычайно важным познакомить врачей разных специальностей, прежде всего терапевтов, врачей общей практики, семейных врачей и других специалистов, участвующих в ведении пациентов ревматического профиля, с актуальными клиническими аспектами социально значимых ревматических заболеваний. В настоящий выпуск журнала включены статьи, посвященные современной диагностике и рациональной терапии воспалительных заболеваний позвоночника и суставов: спондилоартритов, ревматоидного и псориатического артритов, остеоартрита, системных заболеваний соединительной ткани (системной красной волчанки), поражений кожи и подкожно-жировой клетчатки (панникулитов). Особое внимание уделено вопросам применения биологической терапии в лечении воспалительных ревматических болезней, а также эффективности и безопасности генно-инженерных препа-



ратов с разным механизмом действия. Наряду с этим затронуты вопросы немедикаментозных методов лечения, в частности применения лечебной физкультуры и физиотерапии в комплексном лечении остеопороза и болезней суставов.

Надеемся, что представленная информация окажется интересной: она позволит расширить ваши представления о современных подходах к диагностике и лечению ревматических болезней и будет полезной при ведении пациентов ревматического профиля.

*Д.м.н., профессор
Аида Руфатовна Бабаева,
заведующая кафедрой факультетской терапии
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет»*



А. Р. Бабаева

Спондилоартриты: алгоритмы ведения и опыт таргетной терапии

А. Р. Бабаева, зав. кафедрой¹

Е. В. Калинина, доцент кафедры¹

М. С. Звоноренко, аспирант кафедры¹

Е. В. Щербинина, главный врач²

И. В. Брамник, зам. главного врача по лечебной работе²

¹Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

²ГУЗ «Клиническая больница № 4», г. Волгоград

Spondyloarthritis: management algorithms and experience of target therapy

A. R. Babaeva, E. V. Kalinina, M. S. Zvonorenko, E. V. Shcherbinina, I. V. Bramnik

Volgograd State Medical University, Clinical Hospital No. 4; Volgograd, Russia

Резюме

В статье представлены современные данные по алгоритмам ведения пациентов с наиболее распространенными формами спондилоартрита — анкилозирующим спондилитом, аксиальным спондилоартритом и псориатическим артритом, основанные на действующих национальных и европейских рекомендациях. Проведен анализ инновационных подходов к патогенетической терапии спондилоартритов с особым вниманием на ингибирование интерлейкина-17 с помощью препарата секукинумаб. Наряду с данными литературы приведен собственный клинический опыт применения секукинумаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом, аксиальным спондилоартритом и псориатическим артритом. Показано, что секукинумаб позволяет повысить качество лечения и достичь клинической ремиссии у пациентов с высокой активностью заболевания и неблагоприятными факторами прогноза. В связи с высокой эффективностью и безопасностью лечения обсуждается целесообразность применения секукинумаба в качестве биологического агента первой линии при недостаточном ответе на стандартный базисный препарат.

Ключевые слова: спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, секукинумаб.

Summary

The article presents current data on algorithms for managing patients with the most common forms of spondylarthritis — ankylosing spondylitis, axial spondylarthritis and psoriatic arthritis, based on existing national and European recommendations. The analysis of innovative approaches to the patho-genetic therapy of spondyloarthritis with special attention to the inhibition of interleukin-17 using the drug secukinumab. Along with the literature data, there is a clinical experience of using secukinumab in patients with ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis, and psoriatic arthritis. It has been shown that secukinumab can improve the quality of treatment and achieve clinical remission in patients with high disease activity and adverse prognostic factors. In connection with the high efficacy and safety of treatment, the feasibility of using secukinumab as a first-line biological agent with insufficient response to a standard basic drug is discussed.

Key words: spondylarthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, secucinumab.

Спондилоартриты (СПА), представленные в МКБ-10 в рубрике «Спондилопатии» (шифр М45 — М49), — это группа генетически связанных заболеваний с общими клиническими чертами и их перекрестом между нозологическими формами, а также с накоплением этих заболеваний в семьях.

Клинические формы СПА представлены такими заболеваниями, как недифференцированный СПА, аксиальный СПА (аксСПА), анкилозирующий спондилит (АС), СПА при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), СПА при болезни Рейтера и других реактивных артритах (ассоциированный с урогенитальной, кишечной либо респираторной инфекцией), СПА при псориазе (псориатический спондилит, псориатический артрит-ПсА).

Общие черты СПА:

- воспалительная боль в позвоночнике;
- поражение периферических суставов обычно по типу асимметричного олигоартрита нижних конечностей;
- поражение сухожильно-связочного аппарата;
- семейный анамнез;
- поражение кожи, глаз (передний увеит);

- наличие тканевого антигена HLA-B 27 (+);
- сакроилиит — воспаление подвздошно-крестцовых сочленений.

Воспалительная боль в спине — это основной клинический признак спондилоартритов, она может быть подтверждена наличием четырех критериев из пяти нижеперечисленных: возраст появления боли — менее 40 лет, постепенное начало, улучшение после выполнения физических упражнений, отсутствие улучшения в покое, ночная боль.

Группа аксСПА подразделяется на две клинические категории: нерентгенологический аксиальный спондилоартрит и рентгенологический СПА, в том числе соответствующий диагнозу АС [10].

Аксиальный спондилоартрит (аксСПА) — воспалительное ревматическое заболевание с разнообразными клиническими проявлениями, характеризующееся поражением позвоночника и (или) илеосакральных сочленений. Термин «аксСПА» распространяется на пациентов с рентгенологическим сакроилиитом (АС или рентгенологический СПА) и без признаков сакроилиита (нерентгенологический СПА).

Диагноз «аксСпА» устанавливается на основании классификационных критериев 2009 года международной группы по изучению спондилоартритов ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) для аксСпА [10]. При этом аксСпА не следует рассматривать как синоним диагноза раннего дорентгенологического АС. Это понятие шире, оно включает разные варианты поражения. Так, по данным Rudwaillet [10], в группе аксСпА больше женщин — 58%, при аксСпА реже обнаруживается ассоциация с HLA-B27, а также повышение С-реактивного протеина (СРП) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Трансформация в АС через 2 года наблюдается лишь у 12%, через 10 лет — у 60% пациентов. Следует подчеркнуть, что признаки отека костного мозга, которые рассматриваются как доказательство сакроилиита, могут быть обнаружены у 41% пациентов с механической болью в спине. Кроме того, при аксСпА ниже эффективность ингибиторов ФНО- α . Таким образом, аксСпА рассматривается как заболевание, которое с высокой вероятностью может трансформироваться в АС либо другую форму СпА, например в ПсА. Предикторы трансформации аксиального СпА в АС: мужской пол, высокий уровень СРП, наличие антигена HLA-B27.

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и (или) позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [6].

Прогрессирование заболевания в первую очередь связано с пролиферацией костной ткани (в противоположность эрозированию при ревматоидном артрите), что проявляется ростом синдесмофитов (и [или] энтезофитов) и процессом анкилозирования позвоночника и суставов.

Достоверный диагноз АС может быть установлен в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (1984), которые включают три клинических критерия:

1. боль в нижней части спины, уменьшающаяся после физических упражнений, но сохраняющаяся в покое (в течение более 3 месяцев),
2. ограничение движений в поясничном отделе позвоночника — как в сагиттальной, так и во фронтальной плоскости,
3. ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с показателями у здоровых лиц, а также один рентгенологический критерий: сакроилиит: двусторонний (стадия ≥ 2) или односторонний (стадия 3–4).

Правило пользования: один клинический плюс один рентгенологический критерий позволяют установить достоверный АС; только клинические критерии либо только рентгенологический критерий — вероятный АС.

Активность АС и аксСпА рекомендовано оценивать по индексам BASDAI и ASDAS, которые позволяют верифицировать не только тяжесть заболевания, но и эффективность проводимой терапии [6, 7].

Диагностика другой весьма распространенной формы СпА — псориатического артрита (ПсА) — основана на классификационных критериях CASPAR (2006), которые включают основной критерий — это признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит, энтезит) и 3 балла или более из следующих пяти категорий: псориаз (в момент осмотра — 2 балла, в анамнезе или в семье — 1 балл); ониходистрофия — 1 балл; отрицательный РФ — 1 балл; дактилит при осмотре или в анамнезе — 1 балл; рентгенологические признаки остепролиферации по типу краевых разрастаний — 1 балл. Для оценки активности ПсА могут быть использованы индексы DAPSA, DAS28 (при периферической форме), BASDAI (при аксиальной форме поражения) [6, 10].

Следует подчеркнуть, что для своевременной и правильной диагностики СпА и верификации его клинической формы необходимо соблюдение современных рекомендаций, которые регламентируют следующий алгоритм на уровне первичного звена [9]. Пациенты с хронической болью в спине более 3 месяцев и дебютом боли в возрасте до 45 лет должны быть направлены на обследование к ревматологу при наличии у пациента хотя бы одного из следующих признаков:

- воспалительная боль в спине;
- HLA B 27;
- сакроилиит (МРТ или рентгенологически);
- периферические поражения (артрит, энтезит, дактилит);
- внесуставные поражения (псориаз, ВЗК, увеит);
- семейный анамнез по СпА;
- хороший эффект НПВП;
- повышенные острофазовые показатели (СРБ, СОЭ).

Дальнейшее обследование и ведение пациентов с недифференцированным или ранним СпА должны проводиться в соответствии с алгоритмом диагностики предполагаемой формы заболевания [9].

Как известно, врач-ревматолог при ведении пациентов с воспалительными спондилопатиями руководствуется утвержденными стандартами оказания первичной и специализированной помощи этой категории больных, а также национальными клиническими рекомендациями под ред. акад. Е. Л. Насонова, которые были обновлены в 2017 году [6]. Кроме того, в 2015 году были опубликованы рекомендации EULAR по ведению ПсА [10] а в 2016-м были утверждены обновленные международные рекомендации ASAS-EULAR по ведению аксиального СпА (ASAS-EULAR, 2016) [11]. Действующие клинические рекомендации EULAR по ведению аксСпА включают пять основополагающих принципов и 13 рекомендаций. Согласно указанным рекомендациям при ведении пациентов аксСпА необходимы персонализированный подход, адекватный мониторинг и достижение терапевтической цели. Лечение должно быть комплексным с обязательным включением нефармакологических методов. Отмечена центральная роль НПВП в стартовой терапии аксСпА, при этом анальгетикам, ГК и традиционным синтетическим БПВП (сульфасалазину) отведена второстепенная роль в лечении аксСпА. Важным пунктом

обновленных рекомендаций является включение ГИБП (ингибиторы ФНО- α , ингибиторы ИЛ17) у пациентов с высокой активностью. Кроме того, показанием к применению ГИБП являются рецидивирующий либо резистентный увеит, коксит без учета активности АС, стойкие периферические артриты и (или) энтезиты при неэффективности лечения сульфасалазином в дозе 2–3 г в течение 3 месяцев и внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов (ГК).

Указано, что при недостаточной эффективности лечения необходимо переключение с ингибитора ФНО- α на ингибитор ИЛ-17А. Следует отметить, что достижение ремиссии не является основанием для отмены терапии ГИБП. В этом случае возможно снижение суммарной курсовой дозы, что, как правило, достигается удлинением интервалов между введениями [11].

Что касается ПсА, то наряду с национальными рекомендациями, одобренными Ассоциацией ревматологов России (АРР), существуют международные рекомендации EULAR 2015 года по фармакотерапии ПсА [10]. Современные алгоритмы ведения пациентов с ПсА также предусматривают персонализированный подход с учетом клинической формы заболевания, активности, факторов неблагоприятного прогноза, коморбидной патологии, а также определение цели лечения и ее достижение в регламентированные сроки. Важным аспектом ведения пациентов является адекватный мониторинг в зависимости от активности ПсА. Спектр медикаментозной терапии включает применение НПВП, локальных ГК, традиционных болезнью-модифицирующих средств (прежде всего метотрексата), биологических агентов (ингибиторов ФНО- α , ингибиторов ИЛ-17, ингибиторов ИЛ-12 / -23), таргетных синтетических средств (апемиласт, тофацитиниб).

Особое внимание необходимо уделить клиническим рекомендациям по ведению пациентов с АС, которые были утверждены Минздравом России в 2018 году. Этот документ включает современные алгоритмы оказания специализированной помощи этой категории больных и декларирует следующие основные принципы ведения больных АС:

1. АС — потенциально тяжелое заболевание с разнообразными клиническими проявлениями, обычно требующее мультидисциплинарного терапевтического подхода, который должен координировать ревматолог;
2. терапия должна быть оптимальной и основываться на взаимопонимании врача и больного;
3. оптимальная терапия АС базируется на комбинации нефармакологических и фармакологических методов лечения.

Лечение больных АС должно быть индивидуальным согласно:

1. имеющимся на момент осмотра клиническим проявлениям болезни (поражение осевого скелета, периферических суставов, энтезисов и других органов и тканей);
2. выраженности этих симптомов и наличия факторов неблагоприятного прогноза;
3. общего клинического статуса (пол, возраст, коморбидность, проводимая терапия, психосоциальные факторы).

Фармакотерапия АС включает комбинацию противовоспалительных препаратов и болезнью-модифицирующих средств. НПВП рекомендованы как препараты первой линии для пациентов с болью и скованностью. При персистирующей активности терапия должна быть длительной. Непрерывный прием НПВП замедляет прогрессирование АС. При назначении НПВП необходимо учитывать кардиоваскулярный риск, заболевания ЖКТ и почек. Следует подчеркнуть, что АС является, вероятно, единственным ревматическим заболеванием, при котором длительный прием НПВП является патогенетически обоснованным, высокоэффективным и не имеющим альтернативы за исключением ГИБП, в связи с чем к ним надо относиться как к базисным средствам. Системное применение ГК как при аксиальной, так и при периферической форме АС не рекомендуется. Локальное введение ГК можно использовать при периферическом артрите, сакроилиите, энтезитах. Местное лечение ГК высокоэффективно при переднем увеите.

Не получено доказательств эффективности стандартных болезнью-модифицирующих антиревматических препаратов, включая сульфасалазин и метотрексат в терапии аксиальной формы заболевания. Сульфасалазин может быть применен у пациентов с периферической формой АС и спондилоартрита. Вместе с тем в последние годы появились сообщения об эффективности сульфасалазина при раннем АС независимо от его формы, в связи с этим допускается применение сульфасалазина на ранних стадиях заболевания. Кроме того, подтверждена его эффективность при поражении периферических суставов, а также в предупреждении увеита.

Важное место в лечении АС и СпА занимают биологические агенты. В качестве ГИБП первой линии при АС рекомендуются ингибиторы ФНО- α и ингибиторы ИЛ-17А. При отсутствии противопоказаний всем пациентам с АС с высокой активностью заболевания (BASDAI > 4 или ASDAS > 2,1) и недостаточной эффективностью (или непереносимостью) двух предшествующих НПВП, назначенных последовательно в полной терапевтической дозе с длительностью применения в целом не менее 4 недель, рекомендуется назначение ГИБП [6, 11].

Следует подчеркнуть, что в последние годы пересмотрен подход к последовательности применения ГИБП при лечении СпА. Согласно положениям обновленных национальных и международных рекомендаций ингибиторы ФНО- α перестали рассматриваться как единственные препараты первой линии при лечении АС, ПсА и аксСпА. Наряду с и-ФНО- α у бионаивных пациентов могут быть использованы другие биологические агенты, прежде всего ингибиторы ИЛ-17А, которые продемонстрировали клиническую эффективность при всех указанных заболеваниях [4]. Как известно, объединяющей эти заболевания клинической особенностью являются поражение энтезисов и прогрессирующая остеопролиферация. Существует не только клиническая, но и патогенетическая общность указанных заболеваний, заключающаяся в активации остеобластов, которая, в свою очередь, обусловлена гиперэкспрессией ИЛ-17 — провоспалительного цитокина лимфоцитарной природы, продуцируемого

Т-хелперами (Th17). Многочисленными исследованиями доказана связь между уровнем циркулирующего и тканевого ИЛ-17, с одной стороны, и активностью энтезита при СпА — с другой [1, 2]. Кроме того, установлено, что структурная прогрессия при АС и других СпА зависит от продукции этого цитокина. Полученные результаты стали основанием для применения моноклональных антител, блокирующих активность ИЛ-17, в клинической практике при лечении иммуновоспалительных процессов. Преимущество таргетного воздействия на ключевой цитокин, ответственный за прогрессирование поражения при разных формах СпА, подтверждается тем фактом, что ингибиторы ФНО- α не приводят к снижению уровня ИЛ-17 в крови и не замедляют развитие анкилозов [1, 5]

В настоящее время имеется убедительная доказательная база, свидетельствующая о высокой эффективности и хорошей переносимости ингибитора ИЛ-17А секукинумаба (препарат Козэнтикс) у пациентов с АС, ПсА и аксСпА [3, 4, 5]. Было показано, что секукинумаб позволяет купировать клинические признаки воспаления и признаки отека костного мозга при АС уже через 6 недель от начала терапии. При ПсА под воздействием терапии секукинумабом в течение 2 лет произошло полное разрешение энтезитов у 77% пациентов [2]. Важным результатом долгосрочной терапии секукинумабом явилось замедление структурной прогрессии АС. Так, по данным Varaliakos *et al.* [8], у 80% пациентов не наблюдалось отрицательной динамики индекса поражения позвоночника по результатам рентгенографии в течение 4 лет. Кроме того, на терапии секукинумабом у 95% пациентов не отмечено появления новых синдесмофитов в течение 2 лет [5, 12].

С учетом необходимости длительного применения препарата, для поддержания терапевтического эффекта и предупреждения прогрессии процесса существенным моментом является безопасность лечения. Как следует из данных международных многоцентровых испытаний, секукинумаб продемонстрировал хорошую переносимость, частота развития нежелательных явлений, прежде всего, серьезных инфекций, была ниже, чем при применении ингибиторов ФНО- α . Следует отметить низкую иммуногенность этого препарата, что позволяет избежать вторичной неэффективности биологической терапии [3, 5, 11].

Приведенные аргументы послужили основанием для апробации секукинумаба в клинике факультетской терапии Волгоградского государственного медицинского университета. Препарат секукинумаб (Козэнтикс) производства компании «Новартис» был использован у пациентов с разными клиническими формами СпА: АС, ПсА и аксСпА и неэффективностью либо непереносимостью предшествовавшей терапии. Ниже приведены три клинических наблюдения, демонстрирующие высокую эффективность и безопасность лечения с применением секукинумаба.

Пациент 3, 1982 года рождения. Диагноз: анкилозирующий спондилит, HLA-B27 ассоциированный с внеаксиальными (артрит, энтезит) и внескелетными проявлениями (рецидивирующий левосторонний увеит). Поздняя клиническая стадия. Двусторонний сакроилиит, рентгеноло-

гическая стадия 3–4. Активность высокая. ФК2. Считает себя больным с 2000 года, когда впервые стал отмечать боли в поясничном отделе позвоночника и области крестца с иррадиацией в паховую область без связи с физической нагрузкой. Длительное время наблюдался неврологом с диагнозом «дорсопатия пояснично-крестцового отдела позвоночника», проводимая терапия (курсы НПВП, миорелаксанты) была без существенного эффекта. В 2006 году впервые появились боль и одностороннее снижение зрения, обратился к офтальмологу, были выявлены синехии радужки, диагностирован передний увеит левого глаза, в связи с чем проведен курс инъекций ГКС в параорбитальную клетчатку с умеренным положительным эффектом. В дальнейшем с диагнозом «рецидивирующий увеит левого глаза» лечился в офтальмологическом отделении с периодичностью 2–3 раза в год.

В 2012 году в связи со значительным нарастанием интенсивности боли в спине и области крестца впервые осмотрен ревматологом. Проведено обследование: рентгенография костей таза, МРТ таза — двусторонний сакроилиит ST II, HLA-типирование, обнаружен В27-антиген. С учетом клиники (воспалительная боль в спине, ограничение подвижности позвоночника), а также двустороннего сакроилиита II стадии верифицирован диагноз «анкилозирующего спондилит». Выполнено паравертебральное введение бетаметазона, назначены НПВП планово. Наблюдалось существенное уменьшение интенсивности воспалительных болей в позвоночнике на протяжении нескольких месяцев.

Однако с апреля 2013 года в связи с неэффективностью стандартной противовоспалительной терапии, высокой активностью заболевания (индекс BASDAI 6,2) рецидивирующим увеитом принято решение о начале терапии ГИБП из группы ингибиторов ФНО- α адалимумабом. На фоне проводимой терапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде достижения ремиссии АС и увеита. В декабре 2015 года в связи с развитием васкулита кожи нижних конечностей (геморрагические высыпания), лекарственным поражением печени (синдром цитолиза — повышение уровня трансамина в 2,5–3,0 раза выше нормы), а также появлением болей в голеностопных суставах и в области ахилловых сухожилий принято решение об отмене адалимумаба. Назначен сульфасалазин в дозе 3000 мг в сутки, НПВС в постоянном режиме. На фоне проводимой терапии длительное время самочувствие пациента оставалось удовлетворительным.

С весны 2017 года — вновь усиление болей воспалительного характера в поясничном отделе позвоночника, в области крестца, появление утренней скованности в позвоночнике, припухлость и боль в голеностопных суставах и в суставах стоп, несмотря на постоянный прием НПВС и сульфасалазина. В это же время в анализах крови отмечается повышение уровня СРП до 32 мг/мл, СОЭ до 50 мм/ч. В связи с этим в сентябре 2017 года пациент был госпитализирован в клинику факультетской терапии. При поступлении жалобы на боли воспалительного характера в пояснично-крестцовом, шейном отделах позвоночника, усиливающиеся в ранние утренние часы, на утреннюю

скованность до 2 часов, на боли в стопах в утренние часы. При объективном осмотре состояние относительно удовлетворительное. Кожа обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. В легких хрипов нет. ЧДД 18 ед./мин.. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 76 уд./мин., АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Физиологические отправления в норме. Отеков нет. Видимых экссудативных проявлений в суставах нет. Движения в суставах в полном объеме. При поступлении индекс BASDAI составил 5,3 балла, индекс ASDAS-ESR — 4,68 балла, что соответствовало высокой активности заболевания. В анализах крови выявлено ускорение СОЭ до 50 мм/ч, уровень С-реактивного белка достигал 24 мг/мл, биохимический анализ крови в норме. Выполнена рентгенография илеосакральных сочленений — явления двустороннего сакроилиита III–IV стадии. Пациенту проведено стандартное обследование (рентгенография органов грудной клетки, КТ органов грудной клетки, диаскинтест) для исключения латентной туберкулезной инфекции. В связи с высокой активностью АС, наличием побочных эффектов антиФНО-терапии (адалимумаб) рекомендовано назначение генно-инженерного препарата с другим механизмом действия — ингибитора ИЛ-17А — секукинумаба (препарат Козэнтикс) в дозе 150 мг подкожно по схеме. В середине ноября 2017 года проведена инициация терапии секукинумабом в дозе 150 мг. Во время инициации пациенту выполнены четыре инъекции с частотой один раз в неделю — 0, 1, 2, 3,— по 150 мг подкожно, начиная с 5-й недели — раз в месяц в той же дозе. Пациент продолжил стандартную противовоспалительную терапию НПВС, сульфасалазином в дозе 3000 мг/сут., ЛФК.

Через месяц терапии препаратом Козэнтикс наметилась значительная положительная динамика клинических и лабораторных показателей. Индекс BASDAI снизился до 2,3 балла. ASDAS-ESR составил 1,46 балла, что соответствовало умеренной активности АС. Через 4 месяца терапии (пациент получил всего восемь инъекций Козэнтикса по 150 мг) достигнута ремиссия АС. При осмотре жалоб не предъявлял, состояние удовлетворительное. Патологии со стороны внутренних органов, костно-мышечной системы не выявлено. В анализах крови СОЭ — 10 мм/ч (по Вестергрену), СРП — 3,4 мг/л. Уровень индекса BASDAI составил 1,4 балла, ASDAS-ESR — 1,9 балла — ремиссия заболевания. Следует отметить, что на протяжении проводимой терапии каких-либо нежелательных явлений по клиническим или лабораторным данным не выявлено.

Пациентка П., 1979 года рождения, находится под диспансерным наблюдением ревматолога с 2017 года. С декабря 2016 года отмечает появление болей воспалительного характера в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, шейном отделе позвоночника, утреннюю скованность в позвоночнике до 2 часов, появление субфебрильной температуры в вечерние часы. Обращается к терапевту, неврологу по месту жительства, проводится клинико-лабораторное обследование, выявляется дорсопатия шейно-грудного, пояснично-крестцового отделов

позвоночника, в анализах крови резко ускоренное СОЭ до 60 мм/ч, увеличение уровня С-реактивного белка. Назначается терапия НПВС, миорелаксантами с незначительной положительной динамикой. В марте–апреле 2017 года, учитывая значительные изменения лабораторных показателей, сохранение субфебрильной температуры, снижение веса, проводится дополнительное обследование для исключения онкопатологии и инфекционного процесса: кровь на стерильность, эхокардиография, ирригоскопия, фиброгастроуденоскопия. Патологии выявлено не было, кроме того, появились боли и отечность голеностопных суставов, отечность пальцев стоп, в мае 2017 года пациентка была направлена на консультацию к ревматологу.

При осмотре жалобы на боли воспалительного характера в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, скованность в позвоночнике, боли и отечность голеностопных суставов, отечность 2-го и 3-го пальцев правой стопы (дактилит). Состояние ближе к относительно удовлетворительному. Кожа обычной окраски. Нормостенического телосложения, повышенного питания. ИМТ — 27. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Мышечная система развита умеренно. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД — 20 ед./мин. Сердце: тоны ритмичные, ЧСС 80 уд./мин., АД — 140/90 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочиспускание свободное. Отеков нет.

St. localis — голеностопные суставы деформированы за счет экссудативных явлений, пальпация их болезненна, движения ограничены. Дактилит 2-го, 3-го пальцев правой стопы.

Пациентка была госпитализирована на ревматологические койки ГУЗ КБ № 4. В анализе крови — ускорение СОЭ до 63 мм/ч, СРБ — 72 мг/л, проведено МРТ илеосакральных сочленений, выявлен правосторонний активный сакроилиит, в крови выявлен антиген HLA-B 27, кроме того, пациентка указала на наличие в анамнезе рецидивирующего иридоциклита (2011, 2013). На основании полученных данных был установлен диагноз «аксиальный спондилоартрит, ранняя стадия, очень высокая активность (ASDAS 4,9 балла), правосторонний сакроилиит II стадии с внеаксиальными (поражение периферических суставов, дактилит) и внескелетными проявлениями (рецидивирующий увеит), HLA-B 27 позитивный. Анемия легкой степени».

Учитывая выраженное воспаление, проводилась терапия НПВС, коротким курсом внутривенно капельно преднизолон 30–60 мг, ЛФК, в качестве БПВП назначен сульфасалазин по схеме. Пациентка была выписана с положительной динамикой и рекомендациями продолжить прием в постоянном режиме НПВС, сульфасалазин в дозе 2 г/сут., ЛФК.

Несмотря на проводимую терапию, сохранялась высокая активность АС, в связи с этим (после проведенного скрининга для исключения латентного туберкулеза — диаскинтест, рентгенография ОГК) в конце июля 2017 года начата терапия этанерцептом в дозе 50 мг/нед. После двух инъекций этанерцепта наблюдалась быстрая клинико-ла-

бораторная положительная динамика: уменьшились боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, купирован суставной синдром, явления дактилита, СОЭ снизилось до 35 мм/ч, и СРБ до 10 мг/мл. Однако после третьей инъекции этанерцепта у пациентки в месте инъекции (область правого плеча) развилась местная аллергическая реакция по типу крапивницы — покраснение, зуд кожи. Реакция была купирована введением ГКС (преднизолон 60 мг внутривенно № 1) и антигистаминными препаратами. Этанерцепт был отменен. Пациентка продолжила прием сульфасалазина в дозе 2 г/сут., НПВС в стандартной дозе. Несмотря на проводимую терапию, в течение последующих четырех месяцев вновь стала нарастать активность воспалительного процесса — усилились боли и скованность в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, вновь развился артрит правого голеностопного сустава, дактилиты пальцев стоп. Рентгенологически был выявлен правосторонний сакроилиит II стадии. Учитывая высокую активность АС, неэффективность стандартной базисной противовоспалительной терапии, отсутствие противопоказаний, в декабре 2017 года решено было применить генно-инженерный препарат с другим механизмом действия — ингибитор интерлейкина-17 — секукинумаб. Пациентке была проведена инициация терапии — четыре инъекции секукинумаба по 150 мг подкожно с последующим введением препарата раз в месяц, начиная с 5-й недели. Следует отметить, что уже после второй инъекции секукинумаба пациентка отметила уменьшение болей в позвоночнике, скованности, снижение болей в суставах. Через 4 месяца терапии была достигнута клинико-лабораторная ремиссия заболевания. Снижение индекса ASDAS (СОЭ) с 4,93 до 1,38; индекса BASDAI — с 6,2 до 1,3. Кроме того, значительно снизились: СОЭ — до 12 мм/ч, СРБ — до 5 мг/л (норма).

Пациент Н., 1976 года рождения. Диагноз: псориатический артрит, преимущественно аксиальная форма, двусторонний коксит правосторонний сакроилиит III стадии, активность высокая (индексы BASDAI = 7,1; ASDAS CRP = 3,4; DAPSA = 28,8), ФК 2. Из анамнеза установлено, что более 20 лет страдает бляшечным псориазом. Лечился у дерматолога, применял топическую терапию. С 2013 года беспокоят боли воспалительного характера в тазобедренных суставах (коксит), в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Принимал только НПВС, эффект был кратковременным, с августа 2017 года получает метотрексат 15 мг/нед., на этом фоне несколько уменьшились кожные проявления. Однако на фоне проводимой терапии сохранялись и усиливались боли в тазобедренных суставах и пояснично-крестцовом отделе позвоночника. В связи с этим в феврале 2018 года пациент был госпитализирован в клинику факультетской терапии на ревматологические койки ГУЗ «Клиническая больница № 4» (г. Волгоград). На момент госпитализации основные жалобы предъявлял на боли в тазобедренных суставах, в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. При осмотре экссудативных изменений в области суставов не было. Отмечались болезненность при пальпации мягких тканей в зоне большого вертела больше справа, боль

при движениях в тазобедренных суставах. При оценке выраженности кожного синдрома индекс PASI составил 5,2 балла, ониходистрофия. При УЗИ тазобедренных суставов обнаружено избыточное содержание синовиальной жидкости с обеих сторон, утолщение гиалинового хряща, а также утолщение щечечно-капсулярной области с визуализацией жидкости в этой зоне с обеих сторон. При рентгенографии илеосакральных сочленений — правосторонний сакроилиит III стадии. При лабораторном исследовании — лейкоцитоз $11,3 \times 10^9$, СОЭ — 28 мм (по Панченкову), СРП — 38 мг/мл, РФ — отриц. При оценке активности ПсА индекс BASDAI составил 7,1 балла, индекс ASDAS (CRP) — 3,4 балла, индекс DAPSA — 28,8 баллов.

Как следует из представленных данных, у пациента имел место активный ПсА (активный ПсА — это ≥ 1 ЧБС/ЧПС и (или) болезненный энтезис и [или] дактилит и [или] воспалительная боль в спине [спондилит]). Кроме того, налицо целый ряд факторов неблагоприятного прогноза: высокая активность ПсА (BASDAI — 7,1; ASDAS — 3,4; DAPSA — 28,8), эрозивный сакроилиит, признаки поражения околоуставных тканей клинически и при УЗИ, коксит, резко повышенные показатели СРП, СОЭ.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению псориатического артрита (2017 год) ГИБП рекомендуется назначать больным с умеренной и высокой активностью псориатического артрита (ПсА), при наличии факторов неблагоприятного прогноза (полиартрит, эрозии, повышение СОЭ/СРБ и [или] клинически значимые внесуставные проявления) при недостаточной эффективности стандартных болезнью-модифицирующих препаратов. В настоящее время в Российской Федерации среди ГИБП для лечения ПсА зарегистрированы ингибиторы ФНО- α , моноклональные антитела к ИЛ-12 / -23 и к ИЛ-17А (секукинумаб, препарат Козэнтис, «Новартис»). В связи с высокой активностью псориатического артрита, наличием факторов неблагоприятного прогноза, недостаточной эффективностью метотрексата было рекомендовано назначение генно-инженерного препарата — ингибитора ИЛ-17А — секукинумаба в дозе 150 мг подкожно по схеме. В начале марта 2018 года проведена инициация терапии Козэнтис в дозе 150 мг. Терапия продолжалась по август 2018 года. Пациент продолжил стандартную противовоспалительную терапию НПВС, метотрексат 15 мг/нед. Через месяц терапии наметилась положительная динамика клинических и лабораторных показателей. Индекс BASDAI составил 3,8; ASDAS — 2,9; DAPSA — 19 баллов. СОЭ по Панченкову снизилась до 19 мм/ч; СРП до 24 мг/мл. Через 5 месяцев боли в тазобедренных суставах и в пояснично-крестцовом отделе позвоночника отсутствовали. Уменьшились кожные проявления. Динамика индекса PASI от 5,2 до 3,6. При этом индекс BASDAI составил 2,0; ASDAS — 1,1; DAPSA — 4,3 балла. СОЭ по Панченкову и СРП достигли нормальных значений (10 мм/ч и 3 мг/мл соответственно). Терапия препаратом секукинумаб (Козэнтис) позволила достичь значительного улучшения по всем клиническим показателям (ASDAS > 2, BASDAI > 5, DAPSA > 24) и достичь уровня ремиссии ПсА по индексу ASDAS. Не отмечено

каких-либо побочных явлений и лабораторных сдвигов за весь период наблюдения. Пациент трудоспособен. Применение секукинаума у пациента с высокой степенью активности ПсА, целым рядом факторов неблагоприятного прогноза, с неэффективностью терапии метотрексатом позволило быстро достичь терапевтической цели без риска развития нежелательных явлений. У бионаивного пациента доза 150 мг была достаточной для достижения цели лечения. Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность и безопасность препарата и подтверждают тезис о возможности применения секукинаума в качестве ГИБП первой линии.

Таким образом, учитывая роль интерлейкина-17А в остеопролиферации, а также результаты клинических испытаний секукинаума, демонстрирующие его положительное влияние на рентгенологическую прогрессию, можно сделать заключение, что наибольшую пользу секукинаум может принести пациентам, имеющим высокий риск прогрессирования СпА, что имело место у наблюдаемых нами больных. Кроме того, доказанные патогенетические эффекты секукинаума стали основанием для применения этого препарата в качестве ГИБП первой линии при наличии факторов неблагоприятного прогноза СпА (положительный антиген HLA-B27, высокая активность заболевания, коксит, эрозивный артрит, энтезиты, дактилиты, высокие уровни СРП и СОЭ). Важным преимуществом секукинаума является его воздействие на ключевой цитокин — интерлейкин-17А, ответственный за структурную прогрессию и периартикулярные поражения. В связи с этим при неэффективности ингибиторов ФНО- α секукинаум может быть препаратом выбора для переключения с одного биологического агента на другой.

В заключение необходимо подчеркнуть, что своевременное применение патогенетически обоснованной терапии с учетом клинических вариантов СпА позволит

достичь терапевтической цели и предотвратить тяжелые медицинские и социальные последствия этой группы заболеваний.

Список литературы

1. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Апаркина А.В., Хондарян Э.В. Концентрация интерлейкина 17А остается стабильно высокой у больных анкилозирующим спондилитом, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли а в течение года. *Терапевт. архив.* 2017; 04: 1–6.
2. Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В. Успешное применение ингибитора интерлейкина 17 (секукинаума) в лечении изолированного деструктивного энтезита при псориатическом артрите // *Научно-практ. ревматология.* 2018; 56 (5): 667–670.
3. Коротаева Т.В. Перспективы применения ингибиторов интерлейкина-17 — нового класса препаратов для таргетной терапии псориатического артрита // *Научно-практ. ревматология.* 2016; 54 (3): 1–5.
4. Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.А. Интерлейкин-17 — новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. // *Научно-практ. ревматология.* 2013; 51 (5): 545–52.
5. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17 // *Научно-практ. ревматология.* 2017; (1): 68–86.
6. Российские клинические рекомендации «Ревматология». Под ред. акад. РАН Е.Л. Насонова. ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с.
7. Эрдес Ш.Ф. Интерлейкин-17А — новая мишень антицитокиновой терапии анкилозирующего спондилита // *Научно-практ. ревматология.* 2016; 54 (прил. 1): 60–66.
8. Baraliakos X, Deodhar AA, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, Tallozy 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 (suppl. 10).
9. Combe B. et al. 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis // *Ann Rheum Dis.* 2016; 0: 1–12.
10. Gossec L. et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update // *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 0: 1–12.
11. van der Heijde D et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis* 2017; 0: 1–14.
12. Strand V. et al. Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results from a randomised phase III trial (FUTURE 1) // *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (1): 203–207.

Для цитирования. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Звоноренко М.С., Щербинина Е.В., Брамник И.В. Спондилоартриты: алгоритмы ведения и опыт таргетной терапии // *Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике».* — 2019. — Т. 1. — 18 (393). — С. 6–12.



Мнение экспертов

В рамках IV Евразийского конгресса ревматологов состоялся пресс-ланч, посвященный инновационным решениям и новым направлениям в терапии ревматологических заболеваний. В ходе мероприятия ведущие российские и зарубежные эксперты обсудили важность появления новых таргетных препаратов в области ревматологии, которые появляются у специалистов благодаря таким инновационным решениям нового поколения, как секукинаум.

«До недавнего времени возможности терапии больных АС ограничивались только одним классом биологических препаратов — ингибиторами ФНО- α . Настоящим прорывом в терапии СпА можно считать появление препарата с иным механизмом действия — ингибитора ИЛ-17 секукинаума, действие которого направлено не только на улучшение клинических симптомов заболевания, но и на торможение структурного прогрессирования», — комментирует д.м.н., проф. Вадим Мазуров — зав. кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда, главный научный консультант ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», заслуженный деятель наук РФ, академик РАН.

«Кроме значимого и стабильного эффекта в отношении течения болезни, секукинаум демонстрирует высокий профиль безопасности. Только в России свойства препарата по спондилоартритам подтверждены 13 клиническими исследованиями с участием 593

пациентов (из всех пациентов, участвующих в клинических исследованиях секукинаума по ревматологическим назначениям, 20% — россияне). Если же взять международные данные, по всем показателям препарат прошел 100 исследований, и теперь эту терапию получают 160 тысяч человек во всем мире», — рассказал Николаос Триподис, управляющий директор компании («Новартис Фарма» в России).

В исследованиях были также продемонстрированы эффективность секукинаума в отношении замедления прогрессирования АС и преимущества по фармакоэкономическим показателям. В связи с этим, согласно Клиническим рекомендациям 2018 года, он был признан препаратом первой линии для всех пациентов с АС.

Александр Дубиков, д.м.н., проф., главный внештатный ревматолог Департамента здравоохранения Приморского края, отметил: «Важность создания новых терапевтических методик, которые позволяют эффективно контролировать неизлечимые ранее заболевания, сложно переоценить. Появление в арсенале ревматологов инновационного таргетного препарата для борьбы с болезнью Бехтерева и псориатическим артритом дает надежду на излечение миллионам людей, ранее считавших свою болезнь приговором. Теперь они могут значительно улучшить качество своей жизни и добиться стойкой ремиссии».



Анализ применения селективного модулятора костимуляции Т-лимфоцитов абатацепта в лечении ревматоидного артрита: данные международной клинической практики



М. А. Борисова

М. А. Борисова, м.н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии¹

Г. В. Лукина, д.м.н., проф., зав. научно-исследовательским отделом ревматологии^{1,2}



Г. В. Лукина

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», г. Москва

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Analysis of the use of a selective modulator of costimulation of T-lymphocytes abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis: data from international clinical practice

M. A. Borisova, G. V. Lukina

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Moscow, Russia

Резюме

В данной статье приведены результаты международных исследований, посвященных изучению эффективности, безопасности АБЦ и выявлению возможных предикторов хорошего ответа на терапию данным препаратом в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: абатацепт, генно-инженерные биологические препараты, ревматоидный артрит.

Summary

This article presents the results of international studies of abatacept efficacy and safety and searching for possible predictors of a good response to the therapy with this drug in real clinical practice.

Key words: abatacept, biologics, rheumatoid arthritis.

Ревматоидный артрит (РА) — это аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием деструкции суставов и прогрессирующей функциональной недостаточностью [1]. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) являются основой терапии РА, один из самых эффективных препаратов этой группы — метотрексат (МТ). Однако не всегда удается достичь низкой активности или ремиссии заболевания с помощью БПВП. С этой целью для лечения пациентов с высокой активностью РА и неэффективностью или непереносимостью двух и более БПВП используют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В настоящее время ревматологам доступно несколько типов ГИБП с различными механизмами действия. Все биологические агенты для лечения РА можно разделить на две основные группы. К первой относятся препараты, блокирующие провоспалительные цитокины либо

рецепторы к ним, — это ингибиторы ФНО- α (инфликимаб, адалимумаб, голимумаб, этанерцепт) и ингибиторы интерлейкина-6 (тоцилизумаб, сарилумаб). Вторая группа включает препараты, модулирующие активность иммунокомпетентных клеток, — это блокатор В-клеток ритуксимаб и блокатор костимуляции Т-лимфоцитов абатацепт. Отдельное место занимают синтетические препараты таргетного действия (тофацитиниб, барицитиниб), которые не относятся к биологическим агентам, но оказывают сходные фармакодинамические эффекты. Данная статья посвящена анализу результатов международных исследований по применению абатацепта в условиях реальной клинической практики.

Абатацепт (АБЦ) представляет собой рекомбинантный человеческий протеин, состоящий из CTLA-4 (CTLA-4 — это внеклеточный домен антигена-4 цитотоксических Т-лимфоцитов), который соединен

с модифицированным Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1 [2]. АБЦ ингибирует полноценную активацию Т-клеток, связываясь с CD 80/86 антиген-представляющей клеткой (макрофага) и блокируя взаимодействие этой клетки с антигеном CD 28 лимфоцита, что в свою очередь подавляет костимуляцию Т-лимфоцита и тормозит последующую иммунную реакцию (например, гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, выработку аутоантител и др.). Модифицированный фрагмент Fc-области IgG1 в АБЦ не активен и не связан с нежелательными явлениями (НЯ), обусловленными комплементзависимой и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью [3–5].

К настоящему времени проведены множество рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ), которые подтвердили безопасность и эффективность данного препарата [5–12]. Однако

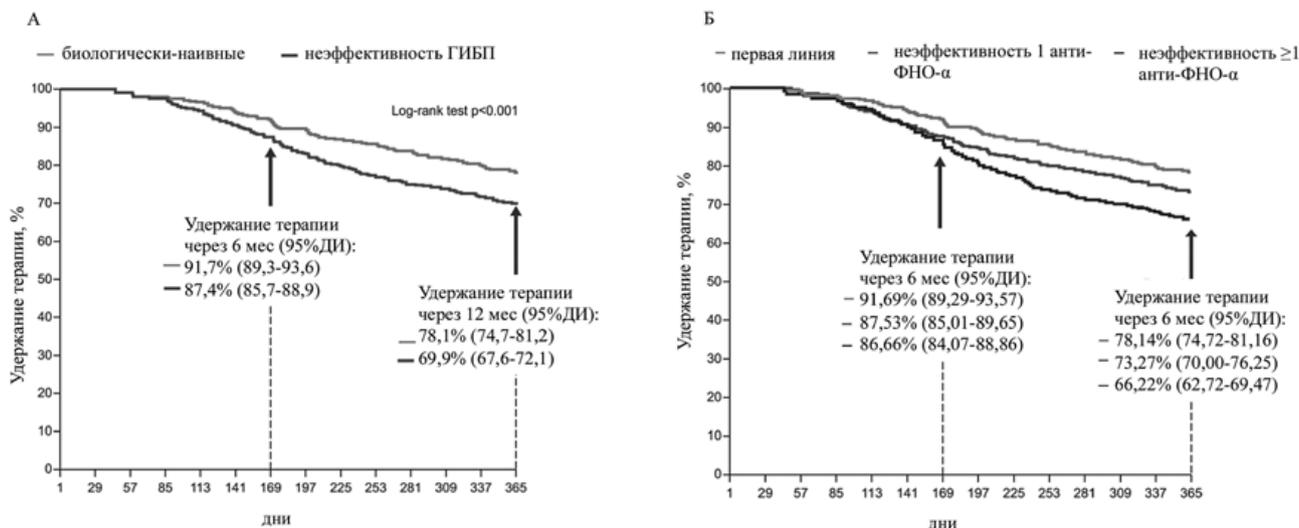


Рисунок 1. Удержание терапии АБЦ в различных группах, по данным исследования АСТИОН (А и Б).
 Примечание: ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; ФНО-α — фактор некроза опухоли — α

результаты, полученные в РПКИ, как правило, оптимистичнее данных рутинной практики. Эти различия могут быть связаны с более строгим отбором пациентов, наличием периода «отмывки» перед назначением следующего лекарственного средства, использованием различных доз препарата, приверженностью пациентов к терапии [13].

Поэтому большой интерес представляют результаты открытых исследований, где АБЦ применялся в условиях реальной клинической практики. В данных исследованиях отсутствуют строгие критерии отбора пациентов, включаются больные с различной продолжительностью заболевания, наличием сопутствующей патологии и региональными особенностями назначения антиревматической терапии [13]. Результаты подобных работ особенно ценны, так как дают более объективное представление об эффективности и безопасности данного препарата.

Влияние АБЦ на клинические признаки активности РА

В табл. 1 представлены сводные результаты основных исследований.

Одним из крупнейших открытых исследований является АСТИОН, куда было включено 2364 пациента. В данной работе сравнивалась эффективность терапии между биологически наивными пациентами и пациентами, у которых терапия ГИБП была неэффективна. Хороший и удовлетворительный эффект после 6 месяцев

лечения был достигнут у 70,0 и 67,1%, после 12 месяцев — у 83,8 и 73,3%, после 24 месяцев — у 95,0 и 80,2% пациентов соответственно. Ремиссия заболевания регистрировалась через 6 месяцев у 25,0 и 20,4%, после 12 месяцев — у 44,5 и 35,0% [13–15]. После 6 месяцев эффективность терапии во второй группе не зависела от количества предшествовавших ингибиторов ФНО-α. Результаты монотерапии АБЦ также не отличались от комбинированной терапии АБЦ и БПВП [13]. Уровень удержания эффекта от терапии АБЦ у биологически наивных пациентов и больных с неэффективностью ГИБП через 6 месяцев составлял 93,0 и 88,6%, через 12 месяцев — 78,1 и 69,9% соответственно, через 2 года — в общей группе 54,4% [13–15]. Удержание в различных группах продемонстрировано на рис. 1. После 2 лет наблюдения дозу сопутствующих глюкокортикоидов (ГК) удалось снизить у 40,7% пациентов [16].

Во французском исследовании ОРА хороший и удовлетворительный ответ по критериям EULAR был зарегистрирован у 20,4 и 38,7% пациентов после 6 месяцев лечения. Процент удержания эффекта от препарата составлял 78,2% [17]. Дополнительно был проведен анализ монотерапии АБЦ по сравнению с комбинированной терапией АБЦ и БПВП. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Количество пациентов с хорошим

и удовлетворительным ответом на терапию по критериям EULAR достоверно не отличалось — 60 против 60,2% соответственно. Однако удержание эффекта от терапии АБЦ было достоверно меньше в группе монотерапии (58,5%) по сравнению с комбинированной схемой лечения (68%) [18].

По данным исследования DANBIO, терапия АБЦ приводила к снижению активности РА, исходно медиана DAS 28 составляла 5,3 (4,7–6,1), через 6 месяцев — 3,4 (2,7–4,9), через 12 месяцев — 3,3 (2,5–4,3). Отметим, что у большинства пациентов предшествующая терапия блокаторами ФНО-α была неэффективна. Клиническое улучшение по критериям EULAR отмечалось после 6 и 12 месяцев у 70 и 77% пациентов соответственно. Ремиссия по индексу DAS 28 была достигнута у 19% пациентов после 6 месяцев, у 26% — после 12 месяцев, у 38% — после 2 лет и у 48% — после 3 лет. Удержание эффекта от терапии АБЦ после 6 месяцев регистрировалось у 72% пациентов, после 12 месяцев — у 54%, после 2 лет — у 39%, после 3 лет — у 28% пациентов [19–21].

По результатам исследования S. Kubo и соавт., после 6 месяцев лечения АБЦ низкой активности и ремиссии РА по индексам SDAI и DAS 28 достигли 50 и 20% и 24 и 16% пациентов соответственно. После 12 месяцев ремиссия РА по индексу SDAI

Таблица 1
Результаты клинического эффекта АБЦ по данным различных исследований

| Авторы и название исследования | Длительность, мес. | Характеристика больных | Число больных, n | MT, % | Удержание терапии АБЦ, % | Ответ по критериям EULAR, % | | DAS 28 ремиссия, % | DAS 28 низкая активность, % |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------------------|------------------|-------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|
| | | | | | | Хороший | Удовлетворительный | | |
| Hubert G. Nüßlein и соавт. (ACTION) | 6 | Биологически наивные | 118 | 42,2 | 93 (95% ДИ:85,9–96,6) | 33,3 | 36,7 | 16,1 | 41,9 |
| | | Неэффективность ГИВП | 996 | 61,0 | 88,6 (95% ДИ:86,4–90,4) | 22,9 | 44,2 | 14,2 | 27,7 |
| Hubert G. Nüßlein и соавт. (ACTION) | 12 | Биологически наивные | 674 | 92,1 | 78,1 (95% ДИ:74,7–81,2) | 45,6 | 38,2 | 30,8 | – |
| | | Неэффективность ГИВП | 1676 | 92,5 | 69,9 (95% ДИ:67,6–71,1) | 34,5 | 38,8 | 21,9 | – |
| Goffenberg J. и соавт. (ORA) | 24 | Биологически наивные | 122 | – | 63,2 (95% ДИ:53,2–71,6) | 64,0 | 31,0 | 60,0 | 65,0 |
| | | Неэффективность ГИВП | 1009 | 56,4 | 53,4 (95% ДИ:50,—56,6) | 50,0 | 32,0 | 30,0 | 53,0 |
| Henrik C. Leffers и соавт. (DANBIO) | 6 | Неэффективность БПВП и ГИВП | 829 | 76,3 | 78,2 | 20,4 | 38,7 | – | – |
| | | Неэффективность БПВП и ГИВП | 150 | 53,0 | 72 (95% ДИ:65–79) | 70,0 | 30,0 | 19,0 | – |
| S. Kubo и соавт. (ALTAIR) | 24 | Неэффективность БПВП и ГИВП | 230 | – | 54 (95% ДИ:45–63) | 77,0 | 23,0 | 26,0 | – |
| | | Неэффективность БПВП и ГИВП | 341 | – | 39,0 | 79,0 | 21,0 | 38,0 | – |
| L. Harald и соавт. (CORRONA) | 36 | Неэффективность БПВП и ГИВП | 50 | 74,0 | 80,0 | – | – | 16 | 24 |
| | | Неэффективность БПВП и ГИВП | 194 | – | 73,7 | – | – | – | – |
| N. Takahashi и соавт. (ORBIF) | 6 | Неэффективность БПВП и ГИВП | 440 | 54,8 | 78,5 | 8,6 (mACR70) | 19,7 (mACR50) | – | – |
| | | Неэффективность БПВП и ГИВП | 327 | – | 72,4 | 10,0 (mACR70) | 20,0 (mACR50) | – | – |
| T. Mochizuki и соавт. (ORBIF) | 12 | Неэффективность БПВП и ГИВП | 143 | 58,7 | 83,2 | – | – | 26,6* | 42,2* |
| | | Неэффективность БПВП и ГИВП | 64 | 73,7 | 77,1 | – | – | 28,6* | 43,8* |
| J. Dudley и соавт. (RAISE) | 6 мес | Биологически наивные | 73 | – | 79,6 | – | – | 19,0 | 41,3 |
| | | Неэффективность ГИВП | 14 | 81,8 | 93,0 | – | – | 13,9 | 27,4 |
| Борисова М.А. и соавт. | 12 | Биологически наивные | 42 | – | 72,0–65,0 | – | – | 40,0 | 75,0 |
| | | Неэффективность ГИВП | 44 | 84,5 | 60,0 | 38,0 | 22,0 | 12,0–26,0 | 62,0–40,0 |
| | | Неэффективность ГИВП | 47 | – | – | 38,4 | 25,6 | 42,3 | 23,0 |
| | | Неэффективность ГИВП | 47 | – | – | – | – | 33,3 | 33,3 |

Примечание: *DAS 28 — СРБ; АБЦ — абатацепт; MT — метотрексат; ГИВП — генно-инженерные биологические препараты; БПВП — базисные противовоспалительные препараты.

регистрировалась у 23,7% пациентов. 80,0 и 73,7% продолжали терапию АБЦ через 6 и 12 месяцев наблюдения [22, 23].

В исследовании ATTRA АБЦ достоверно снижал активность заболевания по индексу DAS 28, начиная с 3 месяцев терапии. Так, исходно среднее значение индекса DAS 28 составляло $5,9 \pm 1,1$, через 6 месяцев — $3,8 \pm 1,2$, через 12 месяцев — $3,5 \pm 1,2$. Ремиссия заболевания через 6 месяцев была достигнута у 10%, через 12 месяцев — у 20,8% пациентов [24].

В исследование CORRONA было включено 968 пациентов с предшествующей неэффективной терапией ингибиторами ФНО- α . После 6 месяцев лечения модифицированный ответ по ACR 20 / 50 / 70 был достигнут у 31,7 / 19,7 / 8,6% пациентов, через 12 месяцев — у 35 / 20 / 10% пациентов соответственно. Ремиссия по индексу CDAI через 6 месяцев отмечалась у 9%, через 12 месяцев — у 12% больных [25]. Дополнительно была проанализирована эффективность терапии АБЦ у биологически наивных пациентов в зависимости от длительности РА. Оценка терапии проводилась с помощью вычисления Δ CDAI. Так, наиболее выраженное снижение индекса CDAI (Δ CDAI = 10,22) регистрировалось у пациентов с небольшой длительностью РА (0–2 года), а наименьшее (Δ CDAI = –4,63) — в группе с длительностью РА больше 10 лет. Однако процент удержания эффекта терапии АБЦ в данных группах достоверно не отличался и варьировал в пределах 67–74% [26].

M. Schiff и соавт. проанализировали 6-месячную динамику эффективности терапии АБЦ. Ремиссия и низкая активность заболевания по индексу DAS 28 регистрировалась у 33,8 и 44,1% пациентов соответственно. В несколько большем проценте случаев достигали ремиссии и низкой активности пациенты, у которых была неэффективна тера-

Таблица 2
Клиническая характеристика больных, получавших моно- и комбинированную терапию АБЦ, по данным исследования ORA

| | Монотерапия (n = 188) | АБЦ + БПВП (n = 381) |
|---|-----------------------|----------------------|
| Пол, женщины, n (%) | 153 (81%) | 297 (78%) |
| Возраст, Ме (ИР) | 63 (22–89) | 59 (23–89) |
| Длительность заболевания, Ме (ИР) | 16 (3–51) | 14 (2–45) |
| Активность по DAS28, Ме (ИР) | 5,5 (2,0–8,9) | 5,3 (1,6–8,5) |
| Количество блокаторов ФНО-α в анамнезе, n (%) | | |
| 0 | 26 (14%) | 38 (10%) |
| 1 | 47 (25%) | 85 (22%) |
| 2 | 72 (38%) | 156 (41%) |
| 3 | 43 (23%) | 102 (27%) |
| Предшествующая терапия ритуксимабом, n (%) | 72 (38%) | 104 (27%) |
| ГК, n (%) | 144 (75%) | 280 (73%) |
| РФ, n (%) | 73/86 (85%) | 133/155 (86%) |
| АЦЦП, n (%) | 67/71 (94%) | 112/124 (90%) |
| СРБ, Ме (ИР) | 14 (0,2–157) | 12 (0–179) |
| Курение, n (%) | 18 (9%) | 49 (13%) |

Примечание: ГК — глюкокортикоиды, РФ — ревматоидный фактор, АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, СРБ — С-реактивный белок, АБЦ — абатацепт, БПВП — базисные противовоспалительные препараты.

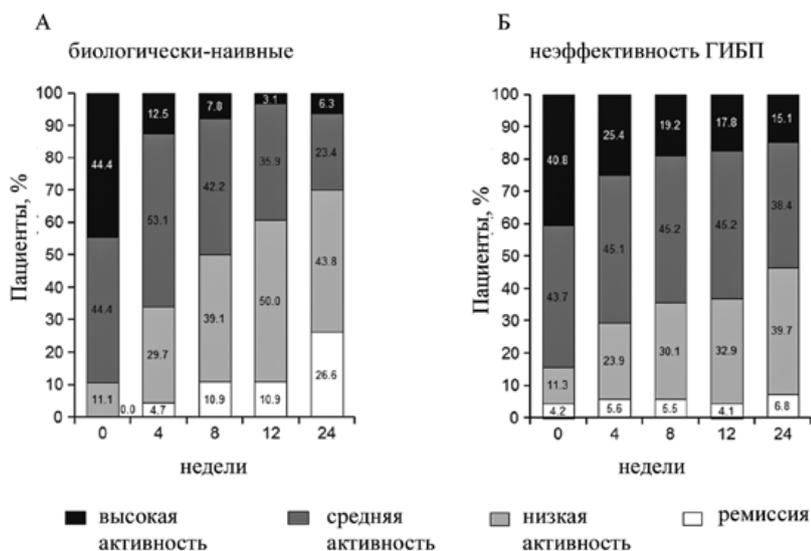


Рисунок 2. Динамика активности заболевания по индексу SDAI у биологически наивных пациентов и с неэффективностью ГИБП по данным исследования ORBIT. Примечание: ГИБП — генно-инженерные биологические препараты

пия одним ингибитором ФНОα в анамнезе. Уровень удержания терапии через 6 месяцев составлял 80% [27].

В исследовании N. Takahashi и соавт. проанализирована эффективность терапии АБЦ через 6 и 12 месяцев [28, 29]. На фоне проводимой терапии значение индекса DAS28 — СРБ постепенно снижалось от исходного $4,49 \pm 1,27$ до $3,34 \pm 1,34$ после 6 месяцев и $3,18 \pm 1,34$ после 12 месяцев [29]. Ремиссии и низкой активности заболевания после 6 месяцев достигли 42,6 и 26,6% [28], после 12 месяцев — 43,8 и 28,6% пациентов соответственно [29].

Процент удержания эффекта от терапии через 6 месяцев составлял 83,2%, через 12 месяцев — 77,1% пациентов [28, 30]. Проведен дополнительный анализ данных пациентов с высокой активностью РА: процент больных с хорошим и удовлетворительным ответом на терапию по критериям EULAR (64,1%) был достоверно выше у пациентов с исходно высокой активностью РА по сравнению с остальной группой (40,7%) [28]. Снижение индекса DAS28 — СРБ было достоверно более выраженным в группе биологиче-

ски наивных пациентов по сравнению с больными с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП [30]. Похожие результаты были получены Т. Mochizuki и соавт. в исследовании ORBIT, в котором биологически наивные пациенты достоверно чаще достигали низкой активности и ремиссии по сравнению с остальной группой, рис. 2 [31, 32].

В исследовании N. Takahashi и соавт. было показано, что пациенты, находящиеся на комбинированной терапии АБЦ и МТ, достоверно чаще достигали низкой активности и ремиссии по сравнению с остальной группой [29]. В другом исследовании этих авторов был выявлен достоверно более высокий риск отмены комбинированной терапии АБЦ и МТ из-за развития нежелательных явлений по сравнению с монотерапией АБЦ [33]. В то же время в исследовании Т. Pascart и соавт. добавление МТ к терапии АБЦ не приводило к достоверному улучшению эффективности проводимого лечения [34].

Похожие результаты получены в исследовании RAISE, где отмечалась тенденция к более выраженному ответу на лечение АБЦ у биологически наивных пациентов. Через год наблюдения пациенты достигли низкой активности заболевания по индексу DAS28 в 75% случаев по сравнению с 62 и 40% больных с неэффективной терапией одним и больше двух ГИБП соответственно [35].

В исследовании MATADOR после достижения низкой активности РА в течение последних 6 месяцев доза АБЦ была уменьшена до 250 мг на пациента. Через год лечение завершили 81% пациентов (43 из 53). Ремиссия заболевания по индексу DAS28 — СРБ регистрировалась у 88% до уменьшения дозы и у 81% через год [36].

По данным масштабного европейского регистра PANABA, пациентов, достигших клинического улучшения по критериям EULAR, было несколько больше у РФ-положительных пациентов по сравнению с РФ-негативными: 84,1 против 80,5% соответственно. При разделении пациентов в зависимости от наличия АЦЦП подобной

тенденции не наблюдалось [37]. Дополнительный анализ данного регистра выявил, что пациенты с предшествующей неэффективной терапией ингибиторов ФНО- α лучше отвечают на лечение АБЦ, чем с неэффективной терапией ритуксимабом. Так, хорошего и удовлетворительного ответа на терапию по критериям EULAR в первой группе достигли 83% пациентов, а во второй — 73%; $p = 0,001$ [38]. Похожие результаты были получены в исследовании S. Das и соавт., где предшествовавшая терапия ритуксимабом ассоциировалась с худшим ответом на лечение по критериям EULAR в группе терапии АБЦ по сравнению с группой, получавшей тоцилизумаб. Значительным ограничением данной работы является маленькая выборка пациентов [39].

В исследовании ABROAD сравнивалась эффективность терапии АБЦ у пожилых (от 65 лет) и молодых пациентов (до 65 лет) с РА. Достоверной разницы между группами не выявлено. После 6 месяцев ремиссии по индексу DAS 28 — СРБ достигли 35,1 и 34,9% пациентов соответственно, после 12 месяцев — 36,5 и 43,1% соответственно. Удержание эффекта от терапии через год лечения наблюдалось у 72,3 и 73,6% пациентов соответственно [40].

В России АБЦ зарегистрирован для лечения больных РА в 2009 году и получил высокую оценку отечественных ревматологов. По данным регистра АРБИТР, клиническое улучшение (хороший и удовлетворительный эффекты по критериям EULAR) было достигнуто у 57,0% больных через 3 месяца лечения, у 61,5% — через 6 месяцев и у 75,0% — через 12 месяцев. Таким образом, по мере увеличения срока лечения АБЦ эффективность препарата умеренно нарастала. Низкая активность РА через 3 месяца зарегистрирована у 13,0% больных, через полгода — у 15,4%, через год — у 25,0%. В то же время частота достижения ремиссий в эти сроки оказалась практически одинаковой: 13,0; 11,5 и 12,5% соответственно [41]. Сходные результаты получены В. И. Мазуровым с соавт. и С. А. Лапшиной с соавт.: в их исследованиях терапия АБЦ также при-

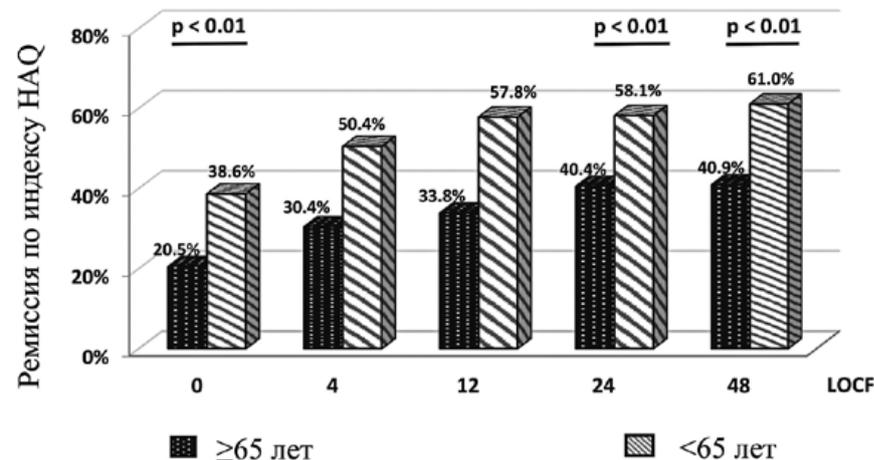


Рисунок 3. Ремиссия по индексу HAQ у биологически наивных пациентов в двух возрастных группах по данным исследования ABROAD. Примечание: HAQ — Health Assessment Questionnaire, LOCF — Last Observation Carried Forward

водила к достоверному улучшению клинического состояния пациентов с РА [42, 43].

В другом исследовании российских ученых, куда были включены 91 пациент с РА, процент удержания терапии АБЦ после 6 месяцев составлял 77,0%, после 12 месяцев — 60,0%. Процент удержания между биологически наивными пациентами и больными с неэффективностью 1 и ≥ 2 ГИБП в анамнезе достоверно не отличался [44]. Однако биологически наивные пациенты несколько чаще достигали ремиссии по индексу DAS 28 по сравнению с больными с неэффективностью ГИБП в анамнезе (42,3 против 33,3% соответственно). Кроме того, пациенты, получавшие монотерапию АБЦ, достоверно реже достигали хорошего ответа по критериям EULAR по сравнению с больными на комбинированной терапии (10,0 против 43,5% соответственно) [45].

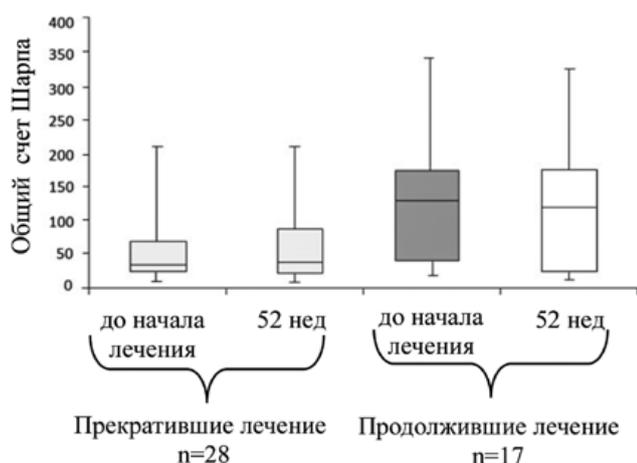
Влияние терапии АБЦ на качество жизни и функциональное состояние больных ревматоидным артритом

В исследовании ACTION после 6 месяцев лечения улучшение по индексу HAQ зарегистрировано у 44,7% пациентов. В группе биологически наивных пациентов улучшения достигли 60,3% больных по сравнению с пациентами с неэффективной терапией ГИБП в анамнезе [13]. В исследовании DANBIO терапия АБЦ приводила к достоверному улучшению

функционального состояния пациентов с 6 недель лечения. Так, до лечения медиана индекса HAQ составляла 1,5 (1,0–2,0), через 6 месяцев — 1 (0,38–1,75), через 12 месяцев — 1 (0,38–1,50) [19]. В исследовании S. Kubo и соавт. после 6 месяцев лечения АБЦ отмечалось умеренное снижение значения индекса HAQ с $1,5 \pm 0,7$ до $1,3 \pm 0,8$. 22% пациента достигли ремиссии ($HAQ \leq 0,5$) по данному показателю к шестому месяцу наблюдения [22]. После 12 месяцев лечения ремиссии заболевания по нескольким показателям ($SDAI \leq 3,3$, $HAQ \leq 0,5$, Δ общего счета Шарпа (ОСШ) $\leq 0,5$) достигли 16,5% пациентов [23].

По данным работы ORBIT, АБЦ приводил к достоверному снижению значений индекса HAQ: до начала лечения среднее значение равнялось $1,4 \pm 0,8$; после 6 месяцев — $1,1 \pm 0,8$. 34,3% больных достигли функциональной ремиссии через 6 месяцев наблюдения. Биологически наивные пациенты функциональной ремиссии достигали чаще [32]. В исследовании ABROAD (рис. 3) функциональной ремиссии после 48 недель наблюдения достоверно чаще достигали молодые пациенты (до 65 лет) по сравнению с пожилыми (старше 65 лет), 58,1 против 40,4% соответственно [46]. По данным J. Pore и соавт., после 2 лет наблюдения минимальное улучшение по индексу HAQ было достигнуто у 70% биологически наивных пациентов и 71% пациентов с неэффективной предшествовавшей терапией ФНО- α [47].

А Динамика ОСШ в двух группах, Ме (ИР)



Б ΔОСШ, ΔССЩ, Δ счета эрозий в двух группах

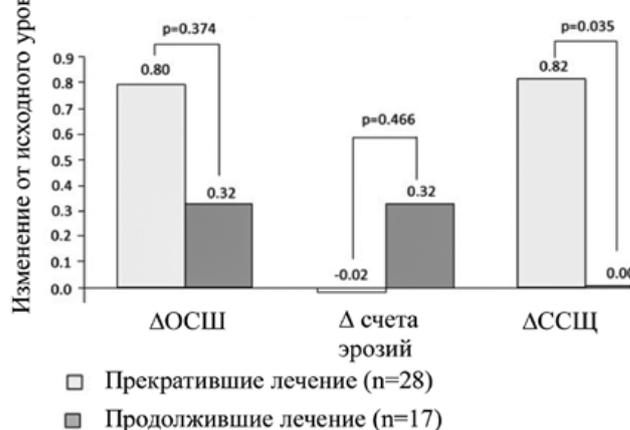


Рисунок 4. Динамика рентгенологических изменений у пациентов, получающих терапию АБЦ и прекративших инфузии препарата, по данным Т. Takeuchi и соавт. (А и Б). Примечание: ОСШ — общий счет Шарпа, ССЩ — сужение суставной щели

В работе отечественных авторов продемонстрировано отчетливое улучшение функционального статуса по индексу HAQ у пациентов с РА [44, 45, 48]. За время наблюдения отмечалось два пика снижения уровня HAQ: через 3 и 12 месяцев лечения [44]. После 3 месяцев лечения минимального улучшения достигли 48,9% больных, после 12–64,0% [45].

Исследования, посвященные изучению влияния АБЦ на КЖ пациентов посредством индекса EQ-5D, немногочисленны. Так, A. Gülfe с соавт. и T. S. Jørgensen с соавт. показали, что терапия ГИБП, в том числе АБЦ, приводит к улучшению КЖ больных по данному индексу [49, 50].

Влияние терапии абатацепта на рентгенологическое прогрессирование

По данным открытого исследования ALTAIR, лечение АБЦ приводило к замедлению рентгенологического прогрессирования. Среднее значение ΔОСШ в модификации van der Heijde составляло $7,1 \pm 7,3$; через 6 месяцев — $1,8 \pm 5,7$. Похожая тенденция отмечалась при оценке счета эрозий и сужений суставной щели (ССЩ): с $3,8 \pm 3,9$ до $1,1 \pm 3,7$ и с $3,3 \pm 3,7$ до $0,7 \pm 3,5$ соответственно. 76,0 и 73,4% пациентов достигли рентгенологической ремиссии после 6 и 12 месяцев наблюдения. Высокий уровень СРБ (более 15 мг/л) был независимым

предиктором отсутствия рентгенологической прогрессии РА на фоне терапии АБЦ [22].

В работе Т. Mochizuki и соавт. среднее значение ΔОСШ после 12 месяцев составляло $0,61 \pm 2,24$; Δ счета эрозий — $0,39 \pm 1,13$; ΔССЩ — $0,22 \pm 1,53$. Рентгенологическая ремиссия отмечалась у 64,9% пациентов, быстрое рентгенологическое прогрессирование регистрировалось у 2,6% пациентов [31]. В исследовании Т. Takeuchi и соавт. после 12 месяцев наблюдения ΔОСШ и Δ счета эрозий между пациентами, продолжавшими терапию АБЦ и прекратившими инфузии препарата, достоверно не отличались (рис. 4). Однако ΔССЩ была достоверно выше в группе прекративших лечение АБЦ [51]. В исследовании MATADOR даже через год после уменьшения дозы АБЦ (до 250 мг на пациента) у 81% больных не отмечалось рентгенологической прогрессии РА [36]. По данным работы ORBIT, достоверной разницы в достижении рентгенологической ремиссии между биологически наивными и больными с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП не выявлено: 66 против 60,4% соответственно [32].

По данным исследования Борисовой М. А. и соавт., у 85% ($n = 23$) пациентов через год лечения не отмечалось отрицательной рентгенологической динамики на фоне терапии АБЦ. Всего у 4 пациентов зарегистрирована

рентгенологическая прогрессия, что составило 15% от общего количества больных [45].

Исследование безопасности терапии АБЦ

Результаты последнего мета-анализа Cochrane [52], посвящены изучению только данных РПКИ, поэтому результаты клинической практики будут представлены в виде сообщений по каждому исследованию.

По данным исследования АСТION, после 6 месяцев лечения АБЦ серьезные нежелательные реакции были зарегистрированы (СНЯ) у 4,7% ($n = 54 / 1138$) больных, через 12 месяцев — у 8,4% ($n = 198 / 2364$). В результате развития СНЯ через 6 и 12 месяцев лечение прекратили 1,8% ($n = 20 / 1138$) и 4% ($n = 95 / 2364$) пациентов соответственно. Серьезные инфекции отмечались у 1,7% ($n = 19$) и 3,2% ($n = 76$) больных соответственно. После 6 месяцев лечения был выявлен один случай оппортунистической инфекции (*Pneumocystis jiroveci*), который не был подтвержден культурой; после 12 месяцев — 4 случая (*Pneumocystis jiroveci* — 2, *Cytomegalovirus* — 1, Ш — 1). Случаев развития активного туберкулеза не зафиксировано. Большинство серьезных инфекций были из верхних дыхательных путей [13]. Через год от начала терапии серьезные иммунные заболевания были зарегистрированы у 20 паци-

ентов, кардиологические заболевания — у 17 больных и сосудистые заболевания — у 16 пациентов [14].

В исследовании ORA было зарегистрировано 18 серьезных инфекций (7 бронхолегочных инфекций, 4 мочеполовых, 3 суставных, 2 кожные, 1 пищеварительная и 1 септицемия), что составило 4,7 серьезной инфекции на 100 пациенто-лет, 4 из которых привели к прекращению АБЦ. Оппортунистических инфекций и смертей не отмечалось. Четыре серьезные инфузионные реакции (0,5% пациентов), приводящие к прекращению АБЦ [17]. В другой работе авторами были сопоставлены причины отмены препарата в группе монотерапии АБЦ и комбинированной терапии, достоверных отличий выявлено не было (табл. 3) [18].

По данным регистра DANBIO, 17 (11%) пациентов отказались от лечения из-за развития НЯ, 4 из которых были СНЯ. Были зарегистрированы следующие СНЯ: тяжелый острый полиартрит (n = 1); гипергликемия и гипонатриемия (n = 1); анафилактический шок (n = 1); боль в груди и головокружение (n = 1) и НЯ — повышение артериального давления (n = 1); повышение печеночных трансаминаз (n = 2); боль в животе и кожная сыпь (n = 1). В 9 случаях, когда в качестве причины отмены АБЦ были указаны НЯ, дальнейшее описание не приводилось [19].

В работе Horák P. и соавт. НЯ регистрировались у 10 из 162 пациентов (6%), наиболее распространенными из которых являются инфекции (31%) и кожные высыпания (5%). Сообщалось только об одной несерьезной аллергической реакции (АТТРА) [24].

По данным M. Schiff и соавт., 7% пациентов прекратили лечение АБЦ из-за развития НЯ. Три случая были расценены как НЯ (рецидивирующая инфекция, гепатит С, гриппоподобный синдром) и 4 — как СНЯ (1 пневмония со смертельным исходом и 3 опухоли) [27].

В исследовании N. Takahashi и соавт. 38 НЯ наблюдались у 36 (25,2%) из 143 пациентов. Наиболее частыми НЯ были инфекции (18 пациентов; 12,6%), из которых чаще всего встречались инфекции верхних дыхательных путей (6 пациентов; 4,2%).

Таблица 3
Причины выбывания пациентов в группе монотерапии АБЦ, по данным исследования ORA

| | Монотерапия АБЦ (n = 46) | АБЦ + БПВП (n = 90) |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------|
| Первичная неэффективность, n (%) | 19 (41,3%) | 40 (44,4%) |
| Исчезновение эффекта, n (%) | 3 (6,6%) | 9 (10%) |
| Инфузионные реакции, n (%) | 2 (4,3%) | 1 (1,1%) |
| Другие НЯ, n (%) | 4 (8,7%) | 6 (6,7%) |
| Неизвестные причины, n (%) | 18 (39,1%) | 34 (37,8%) |

Примечание: АБЦ — абатацепт; БПВП — базисные противовоспалительные препараты.

Таблица 4
НЯ, зарегистрированные в исследовании AVROAD

| НЯ | Причины | Старше 65 лет | Младше 65 лет |
|------------------------|--|---------------|---------------|
| Смерть, n = 3 | <i>Pneumocystis jiroveci</i> пневмония | 1 | |
| | Интерстициальная пневмония | 1 | |
| | Острый инфаркт миокарда | 1 | |
| Инфекция, n = 5 | Пневмония | 3 | 1 |
| | Пиогенный артрит | 1 | |
| Неинфекционные, n = 12 | Гемофагоцитарный синдром | 1 | |
| | Повышение печеночных ферментов | 1 | 1 |
| | Нарушение функции почек | | 1 |
| | Ухудшение интерстициальной пневмонии | | 1 |
| | Колоректальный рак | 1 | |
| | Рецидив менингиомы | 1 | |
| | Ухудшение системной красной волчанки | | 1 |
| | Псориаз | 1 | |
| | Сиалолитиаз | 1 | |
| | Анафилактический шок | | 1 |
| Недомогание | 1 | | |

Серьезные инфекции были зарегистрированы у 5 (3,5%) пациентов. Аппендицит был зарегистрирован у 1 пациента, что привело к прекращению лечения АБЦ. Кроме того, были единичные случаи пневмонии, бронхопневмонии, герпеса и целлюлита. Наиболее частыми лабораторными нарушениями были нарушения функции печени у 3 (2,1%) пациентов. Было 2 случая лимфопролиферативного расстройства, 2 случая интерстициальной пневмонии и 1 случай пурпуры, что привело к прекращению дальнейшего лечения АБЦ [30].

В исследовании ORBIT у 14,6% (20 из 137) пациентов регистрировались НЯ. Один пациент умер из-за интерстициального заболевания легких. Хотя это событие было связано с терапией АБЦ, возраст пациента составлял более 70 лет с наличием

обструктивного заболевания легких в анамнезе и длительностью РА более 20 лет. После 30 дней лечения АБЦ пациент испытал острое обострение интерстициальной болезни легких и умер. АБЦ был отменен у 3,6% (5 из 137) пациентов из-за НЯ, которые включали язву (подошвенная язва) и пневмонию, а также повреждение печени или почек, стоматит и воспаление верхних дыхательных путей у одного пациента. Другие НЯ включали инфекцию верхних дыхательных путей, повреждение печени, интерстициальную пневмонию, стоматит, повреждение печени, анемию, острое воспаление верхних дыхательных путей, диарею, головную боль, псориаз, пневмоцистную пневмонию, обострение ангиита васкулита, язву кожи, выпадение волос, компрессионный перелом (12-й грудной отдел позвоночника) и секре-

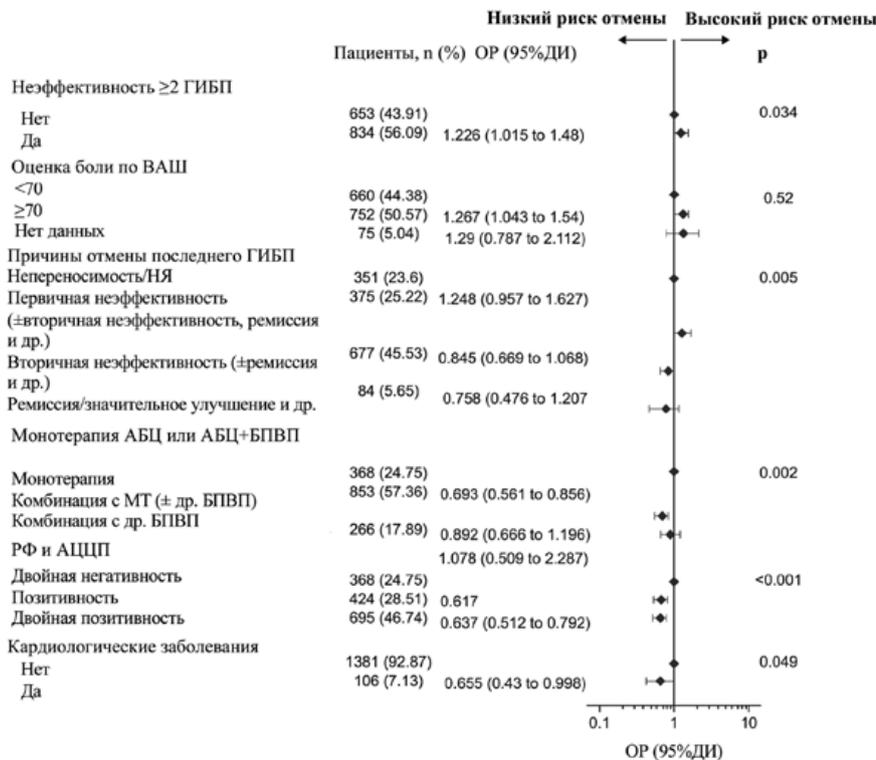


Рисунок 5. Мультивариативная модель анализа возможных факторов удержания терапии АБЦ у биологически наивных пациентов по данным исследования АСТION

Примечание: АБЦ — абатацепт; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; * — в основном эндокринные и рак молочной железы; ** — в основном депрессии.

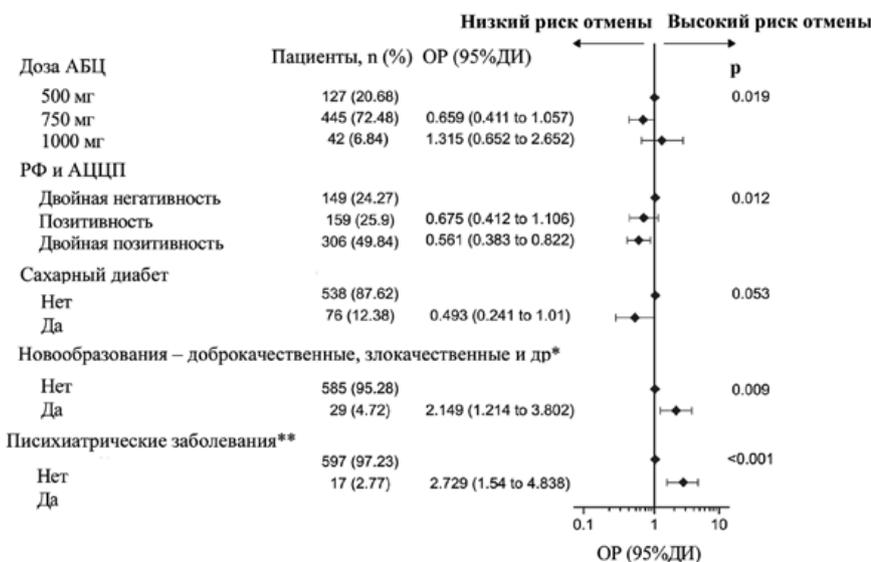


Рисунок 6. Мультивариативная модель анализа возможных факторов удержания терапии АБЦ у пациентов с предшествовавшей неэффективностью ГИБП

Примечание: АБЦ — абатацепт; МТ — метотрексат; ГИБП — генно-инженерная биологическая терапия; ВАШ — визуально аналоговая шкала; БПВП — базисная противовоспалительная терапия; НЯ — нежелательные явления; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.

торный средний отит. В этих случаях лечение АБЦ было продолжено [32].

В работе S. Yasuda СНЯ имели место у 3 пациентов (сепсис из-за инфекции мочевыводящих путей, пневмония и хронический синусит),

которые потребовали госпитализации. Терапия АБЦ была прекращена у 2 из этих пациентов [36].

Особый интерес представляет исследование ABROAD, где пациенты были разделены по возрасту

старше и моложе 65 лет. В табл. 4 представлены НЯ в двух группах. Хотя количество инфекционных НЯ в более возрастной группе было выше (3,4 против 0,8% соответственно), различия не достигли достоверности. Было зарегистрировано три смерти в группе старше 65 лет — *Pneumocystis jiroveci* пневмония, интерстициальная пневмония и острый инфаркт миокарда. Четыре пациента в группе старше 65 и один в группе моложе 65 выбыли из исследования из-за НЯ [46].

В исследовании отечественных авторов НЯ зарегистрированы у 22% (20 из 91) пациентов, самыми распространенными из них были острые респираторные заболевания (37%), которые в большинстве случаев не требовали длительной отмены терапии [45].

Выявление факторов, ассоциирующихся с эффективностью терапии АБЦ

В исследовании АСТION был проведен мультивариативный анализ по выявлению прогностических факторов, влияющих на удержание эффекта терапии АБЦ в течение 12 и 24 месяцев. Предикторами удержания терапии АБЦ для биологически наивных и пациентов с предшествовавшей неэффективностью ГИБП являлись позитивность по РФ и АЦЦП, наличие кардиологической патологии (рис. 5 и 6). Для последней группы пациентов неэффективность менее двух ингибиторов ФНО-α ассоциировалась с лучшим удержанием эффекта препарата [14, 16, 53]. Значение индекса массы тела не влияло на удержание эффекта терапии АБЦ [15, 54].

По данным исследования ORA, исходный уровень АЦЦП был достоверно выше у пациентов с хорошим ответом на терапию по критериям EULAR по сравнению с остальной группой. Результаты мультивариативного анализа также показали, что только АЦЦП-позитивность ассоциировалась с развитием хорошего ответа на терапию по критериям EULAR [17]. В исследовании DANBIO выполнен поиск предикторов достижения низкой активности заболевания и удержания эффекта

терапии АБЦ. По данным регрессионного анализа Кокса, достоверных результатов не получено [23]. В исследовании ALTAIR исходно более низкие значения индекса SDAI и высокие титры РФ являлись независимыми предикторами достижения ремиссии по индексу SDAI после 12 месяцев терапии АБЦ [23]. По данным регистра CORRONA, достижение низкой активности заболевания и ремиссии по индексу SDAI ассоциировалось с меньшей длительностью РА. У пациентов с длительностью РА до 2 лет шанс достижения ремиссии заболевания через 12 месяцев был в три раза выше по сравнению с больными с длительно текущим РА (более 10 лет). Следует отметить, что доля пациентов, которые продолжали получать АБЦ через 12 месяцев, была одинаковой во всех группах продолжительности заболевания, варьируя от 67 до 74% ($p = 0,6$); рис. 7 [25].

В трех исследованиях N. Takahashi и соавт. были получены противоречивые результаты. В работе 2013 года предшествующая терапия ГИБП достоверно не влияла на достижение низкой активности или ремиссии к 6 месяцам наблюдения [30]. В то же время в другом исследовании изначально высокая активность заболевания, III или IV функциональный класс и предшествующая терапия ГИБП были независимыми негативными факторами для достижения ремиссии или низкой активности заболевания [28]. В следующей работе было показано, что терапия АБЦ и МТ являлась независимым предиктором достижения низкой активности РА после 24 месяцев наблюдения [29]. Похожие результаты получены M. Harigai: по данным мультивариативного анализа, I и II рентгенологическая стадия, сопутствующая терапия МТ, позитивность по РФ и АЦЦП достоверно ассоциировались со снижением индекса DAS 28 — СРБ [55]. По данным исследования T. Takeuchi и соавт., предикторами сохранения ремиссии РА по индексу DAS 28 в отсутствие терапии АБЦ являлись исходно более низкий уровень СРБ и более низкое значение индекса Health Assessment Questionnaire (HAQ) [51]. В исследовании

| | 0-2 года, n=107 | 3-5 лет, n=45 | 6-10 лет, n=50 | >10 лет, n=79 | p |
|----------------------------|--------------------|------------------|-------------------|------------------|------|
| | | | | | 0.60 |
| получают АБЦ через 12 мес | 79 (73.8) | 30 (66.7) | 35 (70.0) | 57 (72.2) | |
| прекратили лечение АБЦ* | 13 (12.1) | 6 (13.3) | 10 (20.0) | 14 (17.7) | |
| переключены на другой ГИБП | 15 (14.0) | 9 (20.0) | 5 (10.0) | 8 (10.1) | |

Рисунок 7. Выбывание пациентов к 12 месяцам наблюдения в зависимости от длительности РА, по данным исследования CORRONA
Примечание: АБЦ — абатацепт, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; * — не получали далее ГИБП.

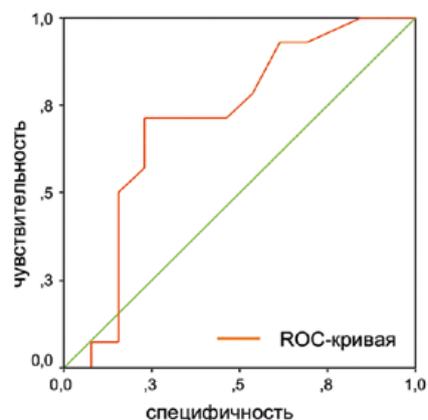


Рисунок 8. ROC-анализ базального уровня ФНО-α в зависимости от ответа по критериям EULAR после 12 месяцев лечения

довании PANAVA наличие РФ или АЦПП, а также двух маркеров одновременно ассоциировалось с достоверно более низким риском отмены АБЦ по результатам мультивариативного анализа [56].

S. Piantoni и соавт. провели анализ динамики субпопуляций Т- и В-лимфоцитов на фоне терапии АБЦ. При сопоставлении характеристик пациентов, прекративших и продолжающих лечение, достоверно меньший процент терминальных эффекторных клеток CD8⁺ отмечался у пациентов, прекративших лечение. По данным мультивариативного анализа, низкий процент терминальных эффекторных клеток CD8⁺ являлся независимым предиктором отмены терапии АБЦ [40].

По данным мультивариативного анализа исследования ABROAD, АЦЦП-позитивность являлась независимым предиктором эффективности терапии АБЦ у пожилых пациентов, тогда как исходно высокие значения индекса DAS28 — СРБ ассоциировались с высоким риском отмены препарата у молодых и пожилых пациентов [46]. J. Pierer и соавт. было показано, что

позитивность по АЦЦП достоверно коррелирует с положительным ответом на терапию АБЦ и может выступать в качестве независимого предиктора эффективности терапии данным препаратом [57]. Похожие результаты получены коллективом отечественных ученых [45]. В исследовании H. Yamazaki и соавт. достижение ремиссии по SDAI к 6 месяцев наблюдения являлось независимым предиктором рентгенологической и структурной ремиссии после 12 месяцев лечения АБЦ [58].

В исследовании российских ученых было выявлено, что исходно высокая концентрация ФНО-α может свидетельствовать с 71%-ной чувствительностью и 77%-ной специфичностью о возможной неэффективности терапии АБЦ, что подкреплялось достоверно большим количеством пациентов, достигших низкой активности РА по индексу SDAI с более низким базальным уровнем данного биомаркера (рис. 8) [45].

Заключение

Внедрение селективного модулятора костимуляции Т-лимфоцитов АБЦ расширило арсенал ревматологов. В ходе клинических испытаний и по данным реальной клинической практики АБЦ проявил себя как эффективный и весьма безопасный антиревматический препарат, влияющий на различные проявления РА.

Лечение АБЦ приводит к достоверному снижению активности заболевания, улучшению функционального состояния и качества жизни пациентов с РА и замедлению рентгенологического прогрессирования.

АБЦ эффективен как у биологически наивных пациентов, так и у больных с неэффективностью ГИБП. Следует отметить, что в некоторых

исследованиях отмечается более выраженный эффект данного препарата у биологически наивных пациентов [13, 14, 16, 31, 35, 45]. Согласно рекомендациям EULAR 2016 года АБЦ отнесен к препаратам первой линии при назначении ГИБП [59].

Монотерапия АБЦ рекомендуется в случае неэффективности или непереносимости комбинированной схемы лечения АБЦ + БПВП. В настоящее время недостаточно данных для использования монотерапии АБЦ, результаты исследований противоречивы [13, 18, 29, 45].

Во многих международных исследованиях получено, что позитивность по АЦЦП и иногда РФ могут являться независимым предиктором хорошего ответа на терапию АБЦ [13, 18, 23, 46, 56, 57]. Некоторыми учеными выявлена закономерность между меньшей длительностью РА, количеством блокаторов ФНО- α в анамнезе и достижением низкой активности заболевания [23, 55]. Однако данные результаты требуют дальнейшего изучения и повторения на больших когортах больных.

По данным РПКИ, АБЦ имеет хороший профиль безопасности, что подтверждается и данными клинической практики. Однако в одном из исследований отмечалось небольшое нарастание НЯ у пожилых пациентов, необходимо получение результатов более длительного применения препарата у данной категории больных [46].

Таким образом, АБЦ представляет собой весьма эффективный препарат с хорошим профилем безопасности, который занял свою нишу в ежедневной практике врача-ревматолога. Перспективными направлениями использования АБЦ являются применение при болезни Шегрена и других ревматологических заболеваниях.

Список литературы

- Schiff M. M., Bessette L. Evaluation of abatacept in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 29, 583–591. DOI: 10.1007/s10067-009-1363-0.
- Александрова ЕЛ, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Роль Т-клеток в патогенезе ревматоидного артрита. *Науч-практик ревматол* 2010; 4: 2: 3–9 [Aleksandrova EL, Novikov AA, Nasonov EL. Role of T-cells in pathogenesis of rheumatoid arthritis] *Rheum science and practice* 2010; 4: 2: 3–9.
- Cope AP, Schulze-Koops H, Aringer M. The cen-

tral role of T cells in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Sep-Oct; 25 (5 Suppl 46): S4–11.

- Korhonen R, Moilanen E. Abatacept, a novel CD80 / 86-CD28 T cell co-stimulation modulator, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009 Apr; 104 (4): 276–84. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2009.00375.x.
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al. Effects of Abatacept in Patients with Methotrexate-Resistant Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 865–876. DOI: 10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00003.
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Results of a two-year follow up study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr; 58 (4): 953–963. DOI: 10.1002/art.23397.
- Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. Clinical response and tolerability to abatacept in patients with rheumatoid arthritis previously treated with infliximab or abatacept: open-label extension of the ATTEST Study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov; 70 (11): 2003–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200316.
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for Rheumatoid Arthritis Refractory to Tumor Necrosis Factor A Inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353: 1114–1123 Sept 15, 2005 DOI: 10.1056/NEJMoa050524.
- Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al. Safety of the Selective Costimulation Modulator Abatacept in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Background Biologic and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. A One-Year Randomized, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep; 54 (9): 2807–2816. DOI: 10.1002/art.22070.
- Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov; 68 (11): 1708–14. DOI: 10.1136/ard.2008.099218.
- Wells AF, Westhovens R, Reed DM, et al. Abatacept plus methotrexate provides incremental clinical benefits versus methotrexate alone in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis who achieve radiographic nonprogression. *J Rheumatol*. 2011 Nov; 38 (11): 2362–8. DOI: 10.3899/jrheum.110054.
- Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar; 69 (3): 510–6. DOI: 10.1136/ard.2009.119016.
- Nüßlein HG, Alten R, Galeazzi M et al. Real-world effectiveness of abatacept for rheumatoid arthritis treatment in European and Canadian populations: a 6-month interim analysis of the 2-year, observational, prospective ACTION study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Jan 11; 15: 14. DOI: 10.1186/1471-2474-15-14.
- Alten R, Mariette X, Lorenz H, et al Real-world predictors of 12-month intravenous abatacept retention in patients with rheumatoid arthritis in the ACTION observational study RMD Open 2017; 3: e000538. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000538.
- Nüßlein HG, Alten R, Galeazzi M, et al. Prognostic factors for abatacept retention in patients who received at least one prior biologic agent: an interim analysis from the observational, prospective ACTION study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015; 16: 176. DOI: 10.1186/s12891-015-0636-9.
- Alten R, Nüßlein H, Galeazzi M, et al. Decreased use of glucocorticoids in biological-experienced patients with rheumatoid arthritis who initiated intravenous abatacept: results from the 2-year ACTION study. *RMD Open*. 2016; 2 (1): e000228. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000228.
- Gottenberg JE, Ravaut P, Cantagrel A, et al

Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012; 71: 1815–1819.

- Truchetet M-E, Poursac N, Barneche T, et al. Abatacept monotherapy compared with abatacept plus disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: data from the ORA registry. *Arthritis Research & Therapy*. 2016; 18: 72. DOI: 10.1186/s13075-016-0956-7.
- Leffers HC, Østergaard M, Glinthorg B, et al Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011; 70: 1216–1222.
- Leffers HC, Østergaard M, Glinthorg B et al. Three-Year Drug Survival and Effectiveness Of Abatacept and Tocilizumab In Patients with Rheumatoid Arthritis Treated In Routine Care. Results From The Nationwide Danish Danbio Registry. ABSTRACT NUMBER: 1442; 2013 ACR / ARHP Annual Meeting; acrabstracts.org/abstract/three-year-drug-survival-and-effectiveness-of-abatacept-and-tocilizumab-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-treated-in-routine-care-results-from-the-nationwide-danish-danbio-registry.
- Leffers HC, Østergaard M, Glinthorg B et al. Two-Year Drug Survival and Treatment Effect of Abatacept and Tocilizumab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Routine Care. Results From the Nationwide Danish Danbio Registry. ABSTRACT NUMBER: 1271; 2012 ACR / ARHP Annual Meeting; acrabstracts.org/abstract/two-year-drug-survival-and-treatment-effect-of-abatacept-and-tocilizumab-in-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-in-routine-care-results-from-the-nationwide-danish-danbio-registry.
- Kubo S, Saito K, Hirata K et al. (2013) Abatacept inhibits radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 6 months of abatacept treatment in routine clinical practice. The ALTAIR study, *Modern Rheumatology*, 24: 1, 42–51, DOI: 10.3109/14397595.2013.854051.
- Kubo S, Nakano K, Nakayamada S et al. Clinical, radiographic and functional efficacy of abatacept in routine care for rheumatoid arthritis patients: Abatacept Leading Trial for RA on Imaging Remission (ALTAIR) study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Sep-Oct; 34 (5): 834–841. Epub 2016 Aug 31.
- Horák P, Skácelová M, Hejduk K et al. *Clin Rheumatol* (2013) 32: 1451. doi.org/10.1007/s10067-013-2303-6. Abatacept and its use in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in the Czech Republic—data from the ATTRA registry.
- Harold LR, Reed GW, Kremer JM, et al. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015; 74 (2): 430–436. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203936.
- Harold LR, Litman HJ, Connolly SE, et al. A window of opportunity for abatacept in RA: is disease duration an independent predictor of low disease activity / remission in clinical practice? *Clinical Rheumatology*. 2017; 36 (6): 1215–1220. DOI: 10.1007/s10067-017-3588-7.
- Schiff M, Poncet C, Le Bars M Efficacy and safety of abatacept therapy for rheumatoid arthritis in routine clinical practice. *Int. J. Clin. Rheumatol*. (2010) 5 (5), 581–591.
- Takahashi N, Kojima T, Kaneko A et al. Clinical efficacy of abatacept compared to adalimumab and tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with high disease activity. *Clin Rheumatol*. 2014 Jan; 33 (1): 39–47. DOI: 10.1007/s10067-013-2392-2. Epub 2013 Sep 22.
- Takahashi N, Kojima T, Kaneko A et al. Longterm

- Efficacy and Safety of Abatacept in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated in Routine Clinical Practice: Effect of Concomitant Methotrexate after 24 Weeks. *The Journal of Rheumatology* May 2015; 42 (5) 786–793; DOI: 10.3899/jrheum.141288.
30. Takahashi N, Kojima T, Terabe K et al. Clinical efficacy of abatacept in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2013 Sep; 23 (5): 904–12. DOI: 10.1007/s10165-012-0760-4. Epub 2012 Sep 14.
 31. Mochizuki T, Yano K, Ikari K et al. (2015): The efficacy of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis: 104 weeks radiographic and clinical results in clinical practice. *Modern Rheumatology*, DOI: 10.3109/14397595.2015.1109578.
 32. Tanaka Y, Kubo S, Yamanaka H et al. Efficacy and safety of abatacept in routine care of patients with rheumatoid arthritis: Orenzia (®) as Biological Intensive Treatment for RA (ORBIT) study. *Mod Rheumatol*. 2014 Sep; 24 (5): 754–62. DOI: 10.3109/14397595.2013.872862. Epub 2014 Jul 18.
 33. Takahashi N, Fujibayashi T, Kida D et al. Concomitant methotrexate and tacrolimus augment the clinical response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis with a prior history of biological DMARD use. *Rheumatol Int*. 2015 Oct; 35 (10): 1707–16. DOI: 10.1007/s00296-015-3283-4. Epub 2015 May 20.
 34. Pascart T, Philippe P, Drumez E et al. Abatacept Monotherapy Versus Abatacept Plus Methotrexate for Treatment-Refractory Rheumatoid Arthritis. *Am J Ther*. 2017 Sep 12. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000645.
 35. Dudler J, Tuerk R, Handschin T et al. RAISE — rheumatoid arthritis independent Swiss treatment expectations and outcome: results for the abatacept subpopulation. *Swiss Med Wkly*. 2013 Dec 6; 143: w13849. DOI: 10.4414/smw.2013.13849.
 36. Yasuda S, Ohmura K, Kanazawa H et al. Maintenance treatment using abatacept with dose reduction after achievement of low disease activity in patients with rheumatoid arthritis (MATADOR) — A prospective, multicenter, single arm pilot clinical trial. *Mod Rheumatol*. 2017 Nov; 27 (6): 930–937. DOI: 10.1080/14397595.2017.1286714. Epub 2017 Feb 16.
 37. Finckh A, Neto D, Hernández MV et al. Abatacept after Rituximab in Rheumatoid Arthritis. a Pan-European Collaboration of RA Registries. ABSTRACT NUMBER: 504. 2014 ACR / ARHP Annual Meeting. acrabstracts.org/abstract/abatacept-after-rituximab-in-rheumatoid-arthritis-a-pan-european-collaboration-of-ra-registries.
 38. Finckh A, Neto D, Hernández MV et al. Abatacept after Rituximab in Rheumatoid Arthritis. a Pan-European Collaboration of RA Registries. ABSTRACT NUMBER: 504. 2014 ACR / ARHP Annual Meeting. acrabstracts.org/abstract/abatacept-after-rituximab-in-rheumatoid-arthritis-a-pan-european-collaboration-of-ra-registries.
 39. Das S, Vital EM, Horton S, et al. Abatacept or tocilizumab after rituximab in rheumatoid arthritis? An exploratory study suggests non-response to rituximab is associated with persistently high IL-6 and better clinical response to IL-6 blocking therapy *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 02 January 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204417.
 40. Piantoni S, Colombo E, Tincani A, et al. Predictive Factors of Discontinuation of Therapy with Abatacept in Patients with Rheumatoid Arthritis *Clin Rheumatol* (2016) 35: 1065. doi.org/10.1007/s10067-016-3185-1.
 41. Лукина ГВ, Сигидин ЯА, Мазуров ВИ и др. Предварительные результаты применения абатацепта в клинической практике. В кн.: Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Е.А. Насоновой. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 386–387. [Lukina GV, Sigidin YA, Mazurov VI. Predvaritelnye rezultaty primeneniya abatacepta v klinicheskoy praktike. In: Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita [Preliminary results of abatacept treatment in routine practice. In: Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 386–387.
 42. Мазуров ВИ, Долгих СВИ и соавт. Опыт применения абатацепта в лечении больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2011; 49 (6): 14–16. DOI: 10.14412/1995-4484-2011-513 [Mazurov VI, Dolgikh SV et al. Opit primeneniya abatacepta v lechenii bolnikh revmatoidnim artritom [Experience with abatacept used in the treatment of patients with rheumatoid arthritis]. *Rheumatology Science and Practice*. 2011; 49 (6): 14–16. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2011-513.
 43. Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Протопопов МС и соавт. Опыт применения абатацепта в терапии ревматоидного артрита в Республике Татарстан. *Научно-практическая ревматология*. 2012; 50 (6): 99–102. DOI: dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-6. [Lapshina SA, Myasoutova LI, Protoporov MS et al. Opit primeneniya abatacepta v terapii revmatoidnogo artrita v respublike Tatarstan [Experience with abatacept in the therapy of rheumatoid arthritis in the republic of Tatarstan] *Rheumatology Science and Practice*. 2012; 50 (6): 99–102. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1301.
 44. Борисова М. А., Лукина Г. В., Сигидин Я. А. и соавт. Анализ эффективности и безопасности применения абатацепта при ревматоидном артрите: результаты 12-месячного наблюдения. *Терапевтический архив*. 2018; 05: 44–49. doi.org/10.26442/terarkh201890544-49 [Borisova M. A., Lukina G. V., Sigidin Y. A. et al. Analiz effektivnosti i bezopasnosti primeneniya pri revmatoidnom artrite: rezultati 12-mesyachnogo nabludeniya [Efficacy and tolerability of abatacept treatment: results of 12 months observation] *Terapevticheskii arkhiv* 2018; 05: 44–49. doi.org/10.26442/terarkh201890544-49.
 45. Борисова М. А. Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита: автореф. дис. Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита канд. мед. наук. ФГБНУ «НИИР» им. В. А. Насоновой, 2019 [Borisova M. A. Kompleksnaya otsenka tormozheniya T-limfocitov v sovremennoy terapii revmatoidnogo artrita [The comprehensive estimation of selective modulator abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis] V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 2019.
 46. Sekiguchi M., Fujii T, Matsui K et al. Differences in Predictive Factors for Sustained Clinical Remission with Abatacept Between Younger and Elderly Patients with Biologic-naïve Rheumatoid Arthritis: Results from the ABROAD Study. *The Journal of Rheumatology* Nov 2016; 43 (11) 1974–1983; DOI: 10.3899/jrheum.160051.
 47. Pope JE, Rampakakis E, Sampalis J et al. The durability of abatacept as a first and subsequent biologic and improvement in HAQ from a large multi-site real-world study. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Apr; 44 (5): 499–505. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.009. Epub 2014 Sep 28.
 48. Борисова М. А., Лукина Г. В., Сигидин Я. А., Лучихина Е. А., Каратеев Д. Е., Аронова Е. С., Глухова С. И. Сравнительная оценка эффективности и безопасности абатацепта у пациентов с разной длительностью ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54 (6): 667–673. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-667-673. Borisova M. A., Lukina G. V., Sigidin Y. A., Luchikhina E. L., Karateev D. E., Aronova E. S., Glukhova S. I. Comparative evaluation of the efficacy and safety of abatacept in patients with different duration of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54 (6): 667–673. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2016-667-673.
 49. Gülfe A, Wallman JK, Kristensen LE. EuroQol-5 dimensions utility gain according to British and Swedish preference sets in rheumatoid arthritis treated with abatacept, rituximab, tocilizumab, or tumour necrosis factor inhibitors: a prospective cohort study from southern Sweden. *Arthritis Research & Therapy*. 2016; 18: 51. DOI: 10.1186/s13075-016-0950-0.
 50. Jørgensen TS, Turesson C, Kapetanovic M, et al. EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic monotherapy: A prospective observational study of patients registered in the south Swedish SSATG registry. *Kuwana M, ed. PLoS ONE*. 2017; 12 (2): e0169946. DOI: 10.1371/journal.pone.0169946.
 51. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, et al. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicentre, observational study in Japan. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015; 54 (4): 683–691. DOI: 10.1093/rheumatology/keu338.
 52. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 13; (5): CD012183. DOI: 10.1002/14651858.CD012183.
 53. Nüßlein HG, Alten R, Galeazzi M et al. Efficacy and prognostic factors of treatment retention with intravenous abatacept for rheumatoid arthritis: 24-month results from an international, prospective, real-world study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 May-Jun; 34 (3): 489–99. Epub 2016 Mar 10.
 54. Mariette X, Alten R, Nüßlein HG et al. The effect of body mass index on clinical response to abatacept as a first-line biologic for rheumatoid arthritis: 6-month results from the 2-year, observational, prospective ACTION study.
 55. Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*. 2016; 26 (4): 491–498. DOI: 10.3109/14397595.2015.1123211.
 56. Gottenberg JE, Courvoisier DS, Hernandez MV. Brief Report: Association of Rheumatoid Factor and Anti-Citrullinated Protein Antibody Positivity With Better Effectiveness of Abatacept: Results From the Pan-European Registry Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jun; 68 (6): 1346–52. DOI: 10.1002/art.39595.
 57. Pieper J, Herrath J, Raghavan S. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients.
 58. Yamazaki H, Hirano F, Takeuchi T et al. Simplified Disease Activity Index remission at month 6 is an independent predictor of functional and structural remissions at month 12 during abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis: A multi-center, prospective cohort study in Japan. *Mod Rheumatol*. 2017 Sep; 27 (5): 787–794. DOI: 10.1080/14397595.2016.1259715. Epub 2016 Dec 15.

Для цитирования. Борисова М. А., Лукина Г. В. Анализ применения селективного модулятора костимуляции Т-лимфоцитов абатацепта в лечении ревматоидного артрита: данные международной клинической практики // *Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике»*. — 2019. — Т. 1. — 18 (393). — С. 13–23.

Лечебная физкультура для пациентов при сочетании остеопороза и остеоартрита тазобедренных и коленных суставов



Л. П. Евстигнеева

Л. П. Евстигнеева, д.м.н., зав. ревматологическим отделением¹, доцент кафедры терапии ФПК и ПП²

Е. В. Негодаева, к.м.н., доцент кафедры физической и реабилитационной медицины², врач высшей категории отделения ЛФК и массажа³

Е. В. Орлова, д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отдела медицинской реабилитации⁴

С. Н. Кузяков, инструктор-методист по лечебной физкультуре отделения физиотерапии и реабилитации⁵

Ю. М. Борзунова, д.м.н., проф. кафедры физической и реабилитационной медицины²

¹ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

³ГБУЗ СО «Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн», г. Екатеринбург

⁴ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», г. Москва

Physical exercises for patients with osteoporosis and osteoarthritis of hip and knee joints

L. P. Evstigneeva, E. V. Negodaeva, E. V. Orlova, S. N. Kuzyakov, Yu. M. Borzunova

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg; Ural State Medical University, Sverdlovsk Regional Clinical Neuropsychiatric Hospital for War Veterans, Yekaterinburg; Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of the Department of Health of the City of Moscow, Scientific and Research Institute for Rheumatology n.a. V. A. Nasonova, Moscow; Russia

Резюме

Остеоартрит и остеопороз — распространенные заболевания опорно-двигательного аппарата среди лиц старших возрастных групп, которые нередко приводит к потере трудоспособности. Довольно часто наблюдается сочетание остеоартрита и остеопороза у одного больного. Немедикаментозные методы лечения этих заболеваний привлекают к все большее внимание в связи с их эффективностью и низкими материальными затратами. В развитии остеоартрита существенную роль играет слабость периартикулярных мышц. Их укрепление имеет важное значение в комплексном лечении заболевания. Физические упражнения при остеопорозе способствуют улучшению функциональных возможностей пациента и улучшению качества жизни.

Ключевые слова: физические упражнения, остеопороз, остеоартрит тазобедренных суставов, остеоартрит коленных суставов

Summary

Osteoarthritis and osteoporosis are widespread diseases of musculoskeletal system among older patients leading in many cases to disability. The patients may often suffer from both osteoarthritis and osteoporosis. Non-drug ways of treatment of these diseases attract more and more attention because of their effectiveness and low costs. The weakness of periarticular muscles plays a significant role in the osteoarthritis development. Strengthening of them has an important influence in multiple treatment of the disease. Physical exercises in case of osteoporosis promote patients' functional abilities and improvement in their quality of life.

Key words: physical exercises, osteoporosis and osteoarthritis of hip joints, osteoarthritis of knee joints.

Сочетание остеопороза (ОП) и остеоартрита (ОА) часто встречается у лиц старших возрастных групп, особенно у женщин в постменопаузе. Оба заболевания нуждаются в комплексном подходе с применением как медикаментозных, так и немедикаментозных методов лечения, которые должны быть обязательной составляющей частью лечения обоих заболеваний [1, 2]. Одним из основных методов немедикаментозного лечения является лечебная физкультура. Физические упражнения у пациентов с остеоартритом и остеопорозом должны приводить к уменьшению

боли и улучшению функции суставов и позвоночника, снижать риск последующих переломов [3]. Сочетание у пациентов остеоартрита и остеопороза требует взвешенного подхода с исключением упражнений, при выполнении которых имеется риск переломов, повреждений и обострений суставного синдрома [4]. Современные руководства по медицинской реабилитации не содержат комплекса упражнений для пациентов с вертеброгенным болевым синдромом, вызванным переломами позвонков, в отдаленном периоде после переломов и не всегда учитывают наличие

остеопороза у пациентов с другими заболеваниями опорно-двигательного аппарата [5, 6].

При ОП используются три основных вида упражнений: аэробные, силовые и упражнения на тренировку равновесия, а также их комбинация [7, 8, 9]. Сочетание с ОА крупных суставов требует подключения силовых упражнений для тренировки мышц области таза, бедер, в том числе четырехглавой мышцы бедра и упражнений, направленных на увеличение объема движений в коленных и тазобедренных суставах, избегая при этом увеличения нагрузки на суставы [5].

Помимо трех основных видов упражнений, при ОП и ОА целесообразно включать упражнения на растяжение, которые выполняются с движением или без совершения движения в суставах и входят в программы физических упражнений для пожилых людей [10].

Аэробные упражнения — это физические упражнения относительно низкой интенсивности, при выполнении которых кислород используется как основной источник энергии для выполнения мышечной работы. Как правило, это упражнения небольшой или умеренной интенсивности, которые могут выполняться в течение длительного периода времени, предпочтительно в виде различных циклических упражнений (ходьба, ближний туризм, езда на велосипеде, занятия на велотренажере, различные виды бега, ходьба на лыжах, плавание, гребля, коньки, ритмическая гимнастика). Длительная аэробная нагрузка формирует выносливость и полезна пациентам для поддержания здоровья в целом [5].

Доказан эффект упражнений, выполняемых в движении с нагрузкой весом тела и интенсивностью выше среднего (например, прыжки и бег), в приросте минеральной плотности костной ткани (МПКТ) бедра и упражнений меньшей интенсивности (например, ходьбы) в приросте МПКТ позвоночника [11]. Вместе с тем для лиц с ОП риск падений и переломов при выполнении высокоинтенсивных нагрузок, таких как бег и прыжки, превышает возможную пользу, в связи с чем пациентам с ОП данные виды физических нагрузок не показаны [8, 12]. Следует с осторожностью использовать высокоинтенсивные упражнения с нагрузкой весом тела (такие как бег, прыжки) также пациентам с ОА из-за риска ухудшения состояния нагружаемых суставов [12].

Таким образом, при сочетании ОП и ОА полезны аэробные упражнения небольшой или умеренной интенсивности, такие как ходьба, езда на велосипеде, ходьба на лыжах и др., но с определенными ограничениями для пациентов с выраженными

функциональными нарушениями при III–IV стадии ОА. Высокоинтенсивные упражнения с нагрузкой весом тела при этих стадиях заболевания противопоказаны [13].

Силовые упражнения (динамические, статические, с отягощением) — это упражнения, выполняемые через сопротивление и направленные на тренировку определенных групп мышц. При этом сопротивление может оказываться внешним силам, например, при использовании резиновых эспандеров или дополнительного груза (гантели, тренажеры), так и против гравитации, например, при поднятии плеч и грудной клетки над полом в положении лежа на животе или поднятии и удержании ноги над полом в положении лежа. Подтверждено влияние силовых упражнений на увеличение мышечной силы [14, 15, 16, 17] и улучшение некоторых функциональных показателей, например, скорости ходьбы, времени вставания со стула [14, 16], а также на прирост МПКТ в позвоночнике [18] и замедление потери МПКТ в бедре [19]. Упражнения, направленные на тренировку мышц, могут быть как динамическими (изотоническими), при которых мышцы поочередно сокращаются и расслабляются и статическими (изометрическими) при которых происходит напряжение мышц без изменения длины. При ОП рекомендованы динамические силовые упражнения для всех мышечных групп, кроме мышц, выполняющих функцию сгибания и вращения позвоночника. Для последних более полезны изометрические упражнения с сохранением физиологических изгибов позвоночника, выполняемые через сопротивление против гравитации или с отягощением [9].

При ОА крупных суставов силовые упражнения направлены на укрепление определенных групп мышц: отводящих мышц и разгибателей бедра, а также ягодичных мышц при коксартрозе, четырехглавой мышцы бедра при гонартрозе [20]. Силовые упражнения являются обязательными в комплексе упражнений при ОА,

но их выбор зависит от этапа лечения, стадии заболевания и статодинамических нарушений, о чем будет изложено ниже [5].

Упражнения на тренировку равновесия используются для уменьшения риска падений. Их эффективность в снижении риска падений убедительно доказана во многих исследованиях и подтверждена в систематических обзорах [21, 22, 23]. По результатам обзора Sherrington и соавт. сделано заключение, что для снижения риска падений данные упражнения следует выполнять по крайней мере по 2 часа в неделю на регулярной основе, так как при прекращении выполнения упражнений их эффект нивелируется [22]. Упражнения на тренировку равновесия показаны и при ОА суставов нижних конечностей, поскольку упражнения, направленные на тренировку равновесия и удержания центра баланса, ведут к дифференцированному напряжению мышц нижних конечностей через усиление проприоцептивной информации со связочно-капсульного аппарата и приводят к правильному распределению нагрузки на суставные поверхности, что важно при ОА [5, 24].

Эффективность физических упражнений при ОА в виде уменьшения боли и улучшения функции подтверждена в целом ряде исследований. В мета-анализе [25] Skelly и соавт. показали эффективность физических упражнений при гонартрозе в виде уменьшения боли при выполнении программы упражнений короткой (до 6 месяцев) и средней (от 6 до 12 месяцев) продолжительности и улучшения функции при выполнении программ упражнений как короткой и средней продолжительности, так и длительностью более 12 месяцев. При коксартрозе эффективность физических упражнений в виде уменьшения боли подтверждена при выполнении программы упражнений короткой (до 6 месяцев) продолжительности и улучшения функции при выполнении программ упражнений как короткой и средней продолжительности, так и длительностью более 12 месяцев [25].

В ряде исследований описаны нежелательные явления при выполнении физических упражнений при ОП. Так, при выполнении упражнений у лиц с остеопоротическими переломами позвонков нежелательные явления различного характера от мышечной боли до перелома ребер встречались с частотой 8,1% [26]. Наиболее часто у лиц с ОП возникали такие побочные эффекты, как мышечная боль, кардиоваскулярные реакции и падения [11, 23, 27, 28, 29]. Показано также увеличение риска переломов позвонков у женщин с постменопаузальным ОП при упражнениях, включающих сгибание по сравнению с упражнениями, направленными на разгибание позвоночника [30]. Описаны случаи переломов позвонков у женщин с остеопенией, не имевших ранее переломов при выполнении упражнений йоги со сгибанием в позвоночнике [31] и случаи переломов у женщин с ОП при выполнении упражнений с вращением в позвоночнике [29]. О нежелательных явлениях в исследованиях при выполнении упражнений при ОП сообщалось крайне редко. По данным систематического обзора Skelly и соавт., из 18 исследований по оценке эффективности упражнений при гонартрозе только в одном зарегистрировано временное усиление боли в суставе, в четырех отмечено отсутствие нежелательных явлений. При коксартрозе из четырех исследований, включенных в анализ, в двух отмечено отсутствие нежелательных явлений. По другим исследованиям, включенным в данный обзор, информации о нежелательных явлениях не представлено [25].

Выбор программы физических упражнений для лиц с ОП, в том числе с переломами позвонков, основан на оценке влияния физических упражнений на МПКТ, оценке риска падений, переломов, на возможном развитии нежелательных явлений при выполнении упражнений. При переломах позвонков дополнительно учитываются боль, качество жизни, кифоз и функциональное состояние позвоночника. Авторами международного консенсуса по физическим

упражнениям при остеопорозе разработаны рекомендации по выполнению физических упражнений пациентами с ОП и пациентами с остеопоротическими переломами позвонков, которые включают в себя многокомпонентные программы упражнений с обязательными силовыми упражнениями в комбинации с упражнениями на тренировку равновесия. Аэробные упражнения не должны подменять другие упражнения. Целесообразно сочетать их с силовыми упражнениями и упражнениями, направленными на тренировку равновесия [8]. Программа должна включать следующие виды упражнений: аэробные, силовые, изометрические, на тренировку равновесия, на тренировку мышц спины, упражнения на растяжение и увеличение объема движений в суставах [9, 10]. При выполнении упражнений важно сохранять ось позвоночника и оберегать позвонки от повышенной нагрузки. Лицам, ранее ведущим малоподвижный образ жизни, не выполняющим физические упражнения, при высоком риске переломов или с состояниями, ограничивающими физическую активность, следует начинать занятия с небольшой или умеренной интенсивностью, по крайней мере в первое время. При увеличении тренированности нагрузку нужно постепенно увеличивать. Для лиц с ОП, особенно при переломах позвонков, следует делать акцент на безопасность упражнений. При выполнении упражнений и в повседневной активности осанку, избегать быстрых, повторяющихся сгибаний и скручиваний в позвоночнике, особенно выполняемых в быстром темпе, подъема веса с пола и опускания его на пол.

При остеоартрозе суставов нижних конечностей упражнения подбирают с учетом стадии заболевания. В период обострения и в подостром периоде преимущественно применяются общеразвивающие упражнения для крупных мышечных групп здоровых конечностей и динамические упражнения для здоровых суставов больной ноги [5]. Упражнения для пораженного сустава вначале вы-

полняют в облегченном положении конечности (например, в горизонтальной плоскости в положении лежа), начиная с непродолжительных изометрических напряжений (3–5 с), постепенно увеличивая время выполнения упражнений до 7–8 с. После каждого напряжения следует пауза расслабления такой же продолжительности. Для тазобедренного сустава на этом этапе выполняются упражнения в положении стоя на здоровой ноге на возвышении со свободным покачиванием больной ноги со сгибанием, разгибанием, отведением в тазобедренном суставе. Амплитуда движений небольшая — до ощущения ноющей тупой боли (не допускать усиления болевого синдрома), число повторений каждого упражнения — 3–5 раз (до чувства легкой усталости), темп выполнения — от медленного до среднего. Пока боль в суставе не уменьшится, упражнения выполняются в разгрузочных исходных положениях: для тазобедренного сустава — лежа на спине, на боку, стоя на четвереньках (при отсутствии гонартроза), стоя на здоровой ноге; для коленного сустава — лежа на спине, на боку, на животе. Задача лечебной физкультуры на этом этапе — уменьшение болевого и миогенного компонента мышечной контрактуры, улучшения кровообращения в структурах сустава и околоуставных тканях, уменьшение мышечного дисбаланса.

В период остаточных явлений и ремиссии основной задачей является создание условий для разгрузки сустава за счет увеличения силы и выносливости активных стабилизаторов сустава, то есть основных околоуставных мышечных групп. При выборе силовых упражнений, направленных на тренировку мышц, важно избегать увеличения нагрузки на суставные поверхности. По мере возрастания тренированности пациента для увеличения нагрузки на периартикулярные мышцы подключаются упражнения с отягощением или сопротивлением.

Следует подчеркнуть, что изометрические упражнения для опорных суставов используются во всех стадиях

заболевания. Они должны сочетаться с динамическими, которые формируют силовую выносливость и в комбинации с изометрическими упражнениями и упражнениями на растяжение и расслабление мышц позволяют избежать чрезмерного утомления.

При коксартрозе в тазобедренном суставе развивается мышечный дисбаланс, нарушается внутренняя ротация и отведение, разгибание, сгибание и наружная ротация, постепенно развивается контрактура в приводящих мышцах, наружных ротаторах и сгибателях бедра. Гипотрофия и мышечная слабость наблюдаются в отводящих мышцах, в разгибателях бедра. Поэтому следует уделять значительное внимание упражнениям для их укрепления. С этой целью выполняются силовые упражнения в разгрузочных исходных положениях, например, лежа на здоровом боку — поднимание и удержание прямой ноги на весу, упражнения с отягощением, например, в исходном положении стоя на здоровой ноге на подставке, держась за гимнастическую стенку, выполняются отведение и разгибание ноги, растягивая резиновую ленту, с удержанием в течение 5–7 с.

При гонартрозе на втором этапе лечения основной акцент необходимо делать на укрепление четырехглавой мышцы бедра [32], так как ее слабость вызывает перегрузку капсульных и связочных структур, ведет к увеличению нагрузки на суставные поверхности, способствует сгибательной контрактуре коленного сустава. Эти упражнения выполняются в исходных положениях лежа, сидя, стоя. При III–IV стадиях ОА, когда динамические упражнения усиливают боль, используют изометрические упражнения, выполняемые в разгрузочных исходных положениях (сидя, стоя) [5].

При коксартрозе и гонартрозе показаны упражнения в бассейне, плавание, езда на велосипеде и выполнение упражнений на велотренажере без дополнительного сопротивления (для I–II стадии ОА). При начальных стадиях ОА возможна тренировка на гребном тренажере. Силовые тренажеры других моделей применяются преимущественно при горизонтальном или наклонном исходном поло-

жении. При ходьбе для уменьшения нагрузки на суставы рекомендована опора на трость со стороны здорового сустава. При одностороннем ОА вес следует переносить на стороне больного сустава, при двустороннем процессе — за спиной [5].

При ОА коленных и тазобедренных суставов пациентам рекомендуется ограничивать длительное неподвижное стояние и частый подъем по лестнице, избегать положений с упором на колени и пребывание на корточках.

Ниже представлены основные виды упражнений для пациентов с ОП и остеопоротическими переломами позвонков, правила их выполнения с примерами некоторых упражнений [9]. В программе упражнений учтено наличие у пациента остеоартрита коленных и тазобедренных суставов.

1. Упражнения на тренировку баланса и координации следует выполнять ежедневно по 15–20 минут и более. Упражнения можно выполнять в том числе и во время обычной ежедневной двигательной активности. Они рекомендованы для лиц с ОП, в том числе с переломами позвонков. Нетренированным пациентам следует начинать со статических упражнений с поддержкой рукой. По мере тренированности уменьшается площадь поддержки (вначале поддержка рукой, затем одним пальцем, затем без поддержки). Примеры статических упражнений: стоя носок к пятке, стоя на одной ноге, стоя только на носках или только на пятках. Динамические упражнения вводятся после статических и включают: перемещение веса тела с пятки на носок и обратно; танцевальную ходьбу; ходьбу боком; ходьбу вперед и назад; ходьбу по траектории, описывающей цифру 8; перенос веса тела с одной ноги на другую; перешагивание через небольшие препятствия, расположенные на одной линии. К более сложным движениям, совершаемым при движении в разных направлениях, относятся танцы. При остеоартрозе опорных суставов выполнение данных упражнений требует определенной подготовки (им предшествует укрепление осла-

бленных периартикулярных мышц с помощью изометрических упражнений, выполняемых в разгрузочных исходных положениях). При ранних стадиях ОА (и если эти упражнения не усиливают боль в суставах) таких ограничений нет.

2. Силовые упражнения необходимо выполнять не реже двух раз в неделю для сохранения тренирующего эффекта. Комплекс включает как минимум одно упражнение для крупных мышечных групп каждого сегмента тела: рук, ног, грудных мышц, плеч, спины. Постепенно при выполнении силовых упражнений с сопротивлением можно увеличивать нагрузку и темп выполнения упражнений, учитывая подготовленность пациента (8–10 упражнений для крупных мышечных групп по 8–12 повторений в каждом). Для лиц с ОП без переломов позвонков по мере увеличения тренированности интенсивность упражнений должна достигать максимально возможной для конкретного пациента. При переломах позвонков более важно сохранение правильной оси позвоночника, чем интенсивность упражнений. Лучше использовать небольшое отягощение, но с сохранением оси позвоночника (избегать гиперлордоза), чем повторяющиеся упражнения через сопротивление на разгибание позвоночника. При ОА опорных суставов силовые упражнения сначала выполняются в исходном положении лежа. По мере укрепления мышечного корсета — сидя, затем стоя. Подключаются упражнения с небольшими отягощениями (утяжелители на голеностопные суставы 0,5–1,0 кг), с растягиванием резиновой ленты. Количество повторений каждого упражнения — до появления легкого утомления в мышцах.

3. Тренировка мышц — разгибателей спины выполняется ежедневно по 5–10 минут. Для лиц с ОП и переломами позвонков акцент делается на выносливость разгибателей спины; предпочтительны изометрические упражнения. Пример упражнения для укрепления разгибателей спины, который может использоваться у нетренированных, — изометри-

ческое напряжение мышц плечевого пояса: лежа на спине на твердой поверхности с согнутыми коленями и прямо расположенными стопами (можно использовать подушку, если голова не достает до пола), аккуратно вдавливаем плечи в пол, как будто они стали тяжелее, удерживаем 3–5 с. Упражнение повторяется 3–5 раз. Показаны также динамические упражнения на тренировку разгибателей спины, входящие в комплекс упражнений для пациентов с остеопоротическими переломами позвонков.

4. Изометрические упражнения используются как для тренировки мышц — разгибателей спины, так и для мышц брюшного пресса, косых мышц живота. Выполнение этих упражнений способствует укреплению мышц туловища и повышает их выносливость, что важно для сохранения осанки. Для пациентов с ОП и переломами позвонков данные упражнения являются безопасными в противовес упражнениям со сгибанием и скручиванием позвоночника, которые могут привести к переломам позвонков. Изометрические напряжения периартикулярных мышц при остеоартрозе выполняют в исходных положениях лежа на спине, на боку, на животе. Следует поднимать и удерживать нижнюю конечность на весу с обязательным последующим расслаблением.

Продолжительность изометрического напряжения составляет 5–10 с с увеличением силы давления, времени изометрической нагрузки и числа повторений (до пяти) с 3–5 с отдыха между каждыми изометрическими напряжениями. Например, изометрическая нагрузка в течение 5 с, отдых — 3 с, повторить 3–5 раз. При увеличении тренированности можно увеличивать продолжительность выполнения упражнений до трех циклов. Например, 3–5 упражнений по 10 с каждое с отдыхом между ними в течение 5 с, затем отдых 1 минута, повторить три раза.

Для неподготовленных и нетренированных пациентов с ОП подойдут любые изометрические упражнения: изометрическое напряжение мышц плечевого пояса, изометрическое напряжение конечностей (ноги и руки

давят в пол), изометрические упражнения для мышц брюшного пресса (лежа на спине, втягивать живот, стараясь приблизить пупок к позвоночнику). При увеличении тренированности подключаются более сложные упражнения, например, упражнение «планка» на полу.

5. Аэробные упражнения следует выполнять с частотой 5 и более дней в неделю не менее 30–40 минут в день, каждый цикл упражнений — не менее 10–15 минут. Для пациентов с ОП интенсивность упражнений должна быть от умеренной до средней, для лиц с переломами позвонков — умеренной. Интенсивность нагрузки может быть оценена по разговорному тесту: при умеренной нагрузке нет затруднений при разговоре, но трудно петь, при интенсивных нагрузках трудно разговаривать и петь. Начинать следует с умеренных нагрузок. При повышении тренированности повышается выносливость, и на этом же пульсе пациент может выполнять более значительную нагрузку.

6. Упражнения на растяжение должны включаться в комплексы упражнений при ОП и ОА и должны чередоваться с силовыми упражнениями, поскольку они уменьшают мышечную контрактуру и делают силовые упражнения более эффективными, что связано с тем, что мышца развивает большее усилие, если она предварительно растянута. Данные упражнения выполняются с движением или без совершения движения в суставах и входят в программы физических упражнений для пожилых людей [10, Chodzko-Zajko, 2009]. Пример такого упражнения при ОП: ноги и руки тянутся в противоположные стороны, сохраняя физиологические изгибы позвоночника. При ОА выполняются активные упражнения на расслабление мышц нижних конечностей и с использованием маховых движений.

При сочетании ОП и ОА крупных суставов исключаются упражнения с осевой нагрузкой на коленные и тазобедренные суставы, упражнения, выполняемые в положении на корточках и на четвереньках.

Комплекс физических упражнений при ОП, в том числе при сочетании с ОА крупных суставов, представлен на сайте osteoporoz.ru в разделе «Лечебная гимнастика». Данный комплекс упражнений доказал эффективность и безопасность в рандомизированном контролируемом исследовании продолжительностью 12 месяцев у лиц с тяжелым остеопорозом, осложненным переломами позвонков [33]. Данное исследование продемонстрировало улучшение качества жизни по опроснику QUALEFFO-41 как по общему баллу, так и в большинстве доменов в основной группе (пациенты, выполняющие упражнения в течение 12 месяцев) по сравнению с контролем. При этом наибольшие межгрупповые различия достигнуты в домене «Боль» с улучшением показателей на 13,5 балла в основной группе и на 0,4 балла в контроле, $p = 0,001$. Число пациентов, отметивших повышение качества жизни по общему баллу в основной группе, составило 77,5%, в контроле — 26,3%, $p < 0,0001$. В исследовании также показано улучшение функциональных показателей при стабилотрии в тестах «Встать из положения сидя» с измерением времени переноса центра тяжести (уменьшение времени в основной группе на 0,43 с и увеличение в контрольной группе на 0,24 с, $p = 0,01$) и при оценке колебания центра тяжести в тесте «Приставной шаг» с уменьшением показателей в основной группе на 0,65 градуса в секунду и увеличением в контроле на 0,29 градуса в секунду ($p < 0,05$), а также в тесте «Встань и иди» с улучшением в основной группе на 0,65 с и ухудшением в контроле на 0,29 с, $p = 0,02$. В основной группе получено также уменьшение расстояния «стена — затылок» на 0,71 см, что может свидетельствовать о некотором уменьшении грудного кифоза. При оценке переломов за период 12 месяцев статистически значимых межгрупповых различий не выявлено. За год наблюдения переломы позвонков и периферических костей наблюдались у 7 человек из контрольной группы и 4 — из основной, $p =$

0,285. При этом переломы позвонков одинаково наблюдались в основной (2 человека) и контрольной (2 человека) группах, а переломы периферических костей чаще встречались в контрольной (5 человек), чем в основной группе (2 человека), но статистической значимости эти различия не достигали. Связи переломов с выполнением упражнений не отмечено [33].

Таким образом, для лиц с остеопорозом и остеоартритом суставов нижних конечностей необходимы многокомпонентные программы физических упражнений, включающие аэробные и силовые упражнения, в том числе изометрические и направленные на укрепление мышц разгибателей спины, а также на растяжение, тренировку баланса и координации. Выполнение данной программы на постоянной основе ведет к улучшению качества жизни, уменьшению боли и улучшению функциональных показателей. Постепенное увеличение нагрузки, исключение высокоинтенсивных упражнений, упражнений со сгибанием и вращением в позвоночнике, а также с осевой нагрузкой на коленные и тазобедренные суставы обеспечивает безопасность предложенной программы лечебной физкультуры для лиц с высоким риском переломов и остеоартритом суставов нижних конечностей.

Список литературы

- Ackerman IN, Kemp JL, Crossley KM, Culvenor AG, Hinman RS. Hip and Knee Osteoarthritis Affects Younger People, Too. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2017; 47 (2): 67–79.
- Российские клинические рекомендации. Ревматология / под редакцией Е. Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017: 240–252, 274–289.
- Lee J, Chang RW, Ehrlich-Jones L, Kwok CK, Nevitt M, Semanik PA, Sharma L, Sohn MW, Song J, Dunlop DD. Sedentary behavior and physical function: objective evidence from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015; 67 (3): 366–73.
- Schäfer M, Dreinhöfer K, Z. Sports and osteoarthritis. *Rheumatol.* 2009; 68 (10): 804–10.
- Медицинская реабилитация: руководство для врачей / под ред. В. А. Епифанова. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 352 с.
- Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство / под ред. Г. Н. Пономаренко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 688 с.
- Bonaiuto D, Arioli G, Diana G, Franchignoni F, Giustini A, Monticone M, Negrini S, Maini M. SIMFER Rehabilitation treatment guidelines in postmenopausal and senile osteoporosis. *Eura Medicophys.* 2005 Dec; 41 (4): 315–37.
- Giangregorio LM, Papaioannou A, MacIntyre NJ, Ashe MC, Heinonen A, Shipp K, Wark J, McGill S, Keller H, Jain R, Laprade J, Cheung AM. Too Fit To Fracture: exercise recommendations for individuals with osteoporosis or osteoporotic vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2014; 25: 821–835.
- Giangregorio LM, McGill S, Wark JD, Laprade J, Heinonen A, Ashe MC, MacIntyre NJ, Cheung AM, Shipp K, Keller H, Jain R, Papaioannou A. Too Fit To Fracture: outcomes of a Delphi consensus process on physical activity and exercise recommendations for adults with osteoporosis with or without vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2015 Mar; 26 (3): 891–910.
- Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, Skinner JS. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Jul; 41 (7): 1510–30.
- Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour RT, Caldwell LM, Creed G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6; (7): CD000333.
- Chillibeck PD, Vatanparast H, Cornish SM, Abeyssekara S, Charlesworth S. Evidence-based risk assessment and recommendations for physical activity: arthritis, osteoporosis, and low back pain. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011 Jul; 36 Suppl 1: S49–79.
- Iversen MD. Study results suggest a positive effect of light-to-moderate physical activity on disability among those with or at risk of knee arthritis. *Evid Based Med.* 2015; 20 (1): 30.
- Latham N., Anderson C, Bennett D. et al. Progressive resistance strength training for physical disability in older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews and the Cochrane Musculoskeletal Injuries Group trials register (update 03.10.2002).*
- Hongo M, Itoi E, Sinaki M et al. Effect of low-intensity back exercise on quality of life and back extensor strength in patients with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2007 Oct; 18 (10): 1389–95.
- Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8; (3): CD002759.
- Peterson MD, Rhea MR, Sen A, Gordon PM. Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta analysis. *Ageing Res Rev.* 2010 Jul; 9 (3): 226–37.
- Bonaiuto D, Shea B, Iovine R et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews and the Cochrane Musculoskeletal Injuries Group trials register (update 27.02.2002)*
- Stengel SV, Kemmler W, Pintar R. Power training is more effective than strength training for maintaining bone mineral density in postmenopausal women. *J Appl Physiol.* 2005 Jul; 99 (1): 181–8.
- Котешева И. А. Методика лечебной физкультуры при остеоартрозе тазобедренного сустава. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2013; № 3, С. 56–61.
- Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12; 9: CD007146.
- Sherrington C, Tiedemann A, Fairhall N, Close JC, Lord SR. Exercise to prevent falls in older adults: an updated meta-analysis and best practice recommendations. *NSW Public Health Bull.* 2011 Jun; 22 (3–4): 78–83. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9; (11): CD004963.
- Howe TE, Rochester L, Neil F, Skelton DA, Ballinger C. Exercise for improving balance in older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9; (11): CD004963.
- Leech RD, Edwards KL, Batt ME, Br J. Does running protect against knee osteoarthritis? Or promote it? Assessing the current evidence. *Sports Med.* 2015 Nov; 49 (21): 1355–6.
- Skelly AC, Chou R, Dettori JR, Turner JA, Friedly JL, Rundell SD, Fu R, Brodt ED, Wasson N, Winter C, Ferguson AJR. Rockville: Noninvasive Nonpharmacological Treatment for Chronic Pain: A Systematic Review [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Jun. Report No. 18-EHC013-EF.
- Dusdal K, Grundman J, Lutfin K, Ritchie P, Rompre C, Sidhu R, Harris SR. Effects of therapeutic exercise for persons with osteoporotic vertebral fractures: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2011; 22 (3): 755–69.
- Giangregorio LM, Macintyre NJ, Thabane L, Skidmore CJ, Papaioannou A. Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31; 1: CD008618.
- Liu CJ, Latham N. Adverse events reported in progressive resistance strength training trials in older adults: 2 sides of a coin. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010 91 (9): 1471–1473.
- Gold DT, Shipp KM, Pieper CF, Duncan PW, Martinez S, Lyles KW. Group treatment improves trunk strength and psychological status in older women with vertebral fractures: results of a randomized, clinical trial. *J Am Geriatr Soc.* 2004 Sep; 52 (9): 1471–8.
- Sinaki M, Mikkelsen BA. Postmenopausal spinal osteoporosis: flexion versus extension exercises. *Arch Phys Med Rehabil.* 1984. 65: 593–596.
- Sinaki M. Yoga spinal flexion positions and vertebral compression fracture in osteopenia or osteoporosis of spine: case series. *Pain Pract.* 2013 Jan; 13 (1): 68–75.
- Негодаева Е. В. Сравнительный анализ результатов применения различных методов восстановительного лечения гонартроза. Негодаева Е. В., Евстигнеева Л. П., Антюфьев В. Ф. / Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2011. — № 5 — С. 17–19.
- Евстигнеева Л. П., Кожмякина Е. В., Негодаева Е. В., Гусельникова Г. А., Белкин А. А., Викулова Д. Н., Белкин Н. Б., Лесняк О. М. Эффективность физических упражнений у лиц с остеопоротическими переломами позвонков. *Научно-практическая ревматология.* 2014, № 1, стр. 49–55.

Для цитирования. Евстигнеева Л. П., Негодаева Е. В., Орлова Е. В., Кузьяков С. Н., Борзунова Ю. М. Лечебная физкультура для пациентов при сочетании остеопороза и остеоартрита тазобедренных и коленных суставов // Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике». — 2019. — Т. 1. — 18 (393). — С. 24–29.



А. В. Петров

Оценка выраженности и характера необратимых органных повреждений у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией

А. В. Петров, д.м.н., проф. кафедры внутренней медицины № 2

А. С. Гаффарова, студент V курса 2-го медицинского факультета Медицинской академии имени С. И. Георгиевского

Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», г. Симферополь

Assessment of severity and pattern of irreversible organ damage in patients with systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma

A. V. Petrov, A. S. Gaffarova

Medical academy n.a. S.I. Georgievsky of Crimean Federal University n.a. V.I. Vernadsky, Simferopol, Russia



А. С. Гаффарова

Резюме

Статья посвящена изучению степени выраженности и характера необратимых изменений в органах и системах организма с использованием индекса повреждения SLICC у больных системной красной волчанкой (СКВ) и системной склеродермией (ССД) с длительностью болезни более 5 лет. Были получены данные о высокой частоте неблагоприятных изменений у больных СКВ и ССД. У больных СКВ преобладали неблагоприятные изменения в сердечно-сосудистой системе, центральной нервной системе в виде острого нарушения мозгового кровообращения и судорог, а также венозные тромбозы, поражения органа зрения в виде катаракты, протеинурия (более 3,5 г в сутки) и рубцовая алопеция. У больных ССД чаще развивались поражения органов дыхания в виде легочного фиброза и легочной гипертензии, костно-мышечной системы, кожи и нейропатии черепно-мозговых нервов и периферических нервов.

Ключевые слова: системная красная волчанка, системная склеродермия, индекс повреждения SLICC.

Summary

The article is devoted to the study of the degree and pattern of irreversible changes in the organs and systems of the body using the SLICC damage index in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and systemic scleroderma (SSc) with a disease duration of more than 5 years. Data were obtained from a high incidence of adverse changes in patients with SLE and SSc. In patients with SLE, adverse changes in the cardiovascular system, central nervous system in the form of acute cerebral circulation disorders and seizures, as well as venous thrombosis, damage to the organ of vision in the form of cataracts, proteinuria (more than 3.5 g per day) and alopecia prevailed. Patients with SSc more often developed lesions of the respiratory organs in the form of pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension, the musculoskeletal system, skin and neuropathy of the cranial nerves and peripheral nerves.

Key words: systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, damage index SLICC.

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) и системная склеродермия (ССД) — это тяжелые хронические аутоиммунные заболевания, характеризующиеся высокой гетерогенностью клинических проявлений, тенденцией к неуклонному прогрессированию и неблагоприятным прогнозом при вовлечении в патологический процесс жизненно важных органов и систем. В последние годы благодаря достижениям в терапии системных заболеваний соединительной ткани десятилетия выживаемость пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) возросла более чем на 90%, а системной склеродермией (ССД) — на 82% (при лимитированной форме — 92%, а при диффузной — 65%) [1, 2]. В то же время значительное увеличение продолжительности

жизни больных СКВ и ССД привело к существенным изменениям в характере и выраженности формирующихся необратимых изменений в органах и системах организма при длительном течении болезни, а также в структуре причин смертности у больных. Среди основных причин неблагоприятных исходов у больных СКВ и ССД в настоящее время рассматриваются патологические изменения в сердечно-сосудистой и дыхательной системах, почках и периферических сосудах, которые ассоциированы как с патогенезом СКВ и ССД, так и с прогрессированием коморбидных заболеваний и кумулятивными нежелательными эффектами лекарственной терапии [3].

С целью объективизации и стандартизации оценки кумулятивных повреждений у больных СКВ был разработан

индекс повреждения (ИП) SLICC / ACR Damage Index — SLICC / ACR DI — SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index). В ИП включены данные о необратимых повреждениях 12 систем органов, которые развились после манифестации СКВ [4, 5]. В ряде исследований была прослежена зависимость между значениями индекса повреждения и риском летальности больных [6, 7], что демонстрирует актуальность использования ИП в качестве перспективного прогностического маркера оценки эффективности терапии заболевания [8–11].

При ССД, в отличие от СКВ, с морфологической точки зрения, практически отсутствует обратимая экссудативная фаза воспаления, а превалирует прогрессирующий фиброз

Таблица 1
Характеристика 110 пациентов с СКВ

| Показатель | Значение | | p |
|---|--------------------------|-------------------------|----------|
| | СКВ | ССД | |
| Соотношение женщины / мужчины, n (%) | 102 (92,73%) / 8 (7,27%) | 61 (96,83%) / 2 (3,17%) | p < 0,05 |
| Возраст, годы, M ± σ | 39,28 ± 12,0 | 54,22 ± 13,51 | p > 0,05 |
| Длительность заболевания на момент включения, мес., M ± σ | 289,2 ± 34,56 | 316,8 ± 40,23 | p > 0,05 |

Примечание: p — достоверность различий между больными СКВ и ССД.

органов и систем организма, скорость и распространенность которого значительно варьирует от формы заболевания, степени активности воспалительного процесса и эффективности базисной патогенетической терапии заболевания [12]. В то же время для ССД в настоящее время не разработаны критерии и индексы для оценки степени выраженности необратимых повреждений органов и систем организма по аналогии с СКВ.

Цель исследования: изучить степень и выраженность необратимых органных повреждений у больных СКВ и ССД с длительностью течения болезни более 5 лет с использованием ИП SLICC / ACR.

Методы и материалы исследования

В исследование включены 110 больных СКВ и 63 больных ССД с длительностью течения заболеваний более 5 лет, находившиеся на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГБУЗ «РКБ им. Семашко» с января 2011 года по декабрь 2016-го, подписавшие информированное согласие на включение в исследование. Пациентам проводилось стандартное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование: общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, определение суточной экскреции белка, С-реактивного белка (СРБ), антинуклеарных антител, исследование иммунологического профиля (антинуклеарный фактор на HEp2-клеточной линии (АНФ), антитела к двухспиральной ДНК, RNP, Sm-, SSA-, SSB-антигенам, антицентромерных антител (АЦА) и антител к топоизомеразе-1 [Scl-70]), электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки в прямой

и боковой проекциях, эхокардиография (Эхо-КГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов и сосудов, компьютерная и магнитно-резонансная томографии (КТ и МРТ). Активность СКВ оценивалась с использованием индекса SLEDAI-2K по данной градации: нет активности (SLEDAI = 0 баллов), низкая активность (SLEDAI = 1–5 баллов), средняя степень активности (SLEDAI = 6–10 баллов), высокая степень активности (SLEDAI = 11–19 баллов) и очень высокая степень активности (SLEDAI > 20 баллов). Текущую активность ССД оценивали согласно шкале индекса активности EScSG [12]: I — низкая (от 0 до ≤ 3 баллов), II — умеренная (от 3,5 до 6 баллов) и III — высокая (от 6,5 до 10 баллов).

С помощью ИП SLICC оценивали потенциально необратимые органные повреждения 12 систем органов от 1 до 7 баллов за каждый рассматриваемый параметр системы органов. Максимальная сумма достигает 47 баллов. При подсчете баллов ИП учитывались повреждения, зафиксированные после дебюта заболевания (непосредственно ассоциированные с патологией или возникшие в результате проводимого лечения), сохраняющиеся от 6 месяцев. Различали четыре степени ИП (отсутствие повреждений — 0 баллов, низкий ИП — 1 балл, средний ИП — 2–4 балла, высокий ИП — более 4 баллов).

Распределение наблюдавшихся больных по полу, возрасту и длительности заболевания представлено в табл. 1.

Среди наблюдаемых больных СКВ у 68,2 % активность СКВ была низкой (SLEDAI = 1–5), у 26,4 % наблюдалась средняя степень активности (SLEDAI = 6–10), высокая степень активности (SLEDAI = 11–19) была выявлена у 5,4%. АНФ в титрах выше

1/160 был выявлен у 79,1 % больных; антитела к двухспиральной ДНК (а-дсДНК) в титре более 20,0 Ед/мл были выявлены у 45,07 % больных, другие виды антинуклеарных антител определялись у 67,6 % больных.

Среди наблюдаемых больных ССД согласно шкале индекса активности EScSG низкая активность (от 0 до 3 баллов) была выявлена у 33,33 % больных, умеренная активность (3,5–6,0 балла) — у 60,32, высокая активность (6,5–10 баллов) — 6,35 % больных. У пациентов с ССД определялись следующие иммунологические нарушения: у 17,07 % больных обнаруживались АЦА, у 26,83 % — антитела к Scl-70, у 12,2 % — антитела к Ro-антигену, а у 19,5 % — антитела к дсДНК, RNP, RNA, Sm-антигену.

В табл. 2 представлены данные о медикаментозной терапии больными СКВ и ССД.

Статистическая обработка проводилась с применением компьютерных программ Microsoft Office Excel и MedStat. Определение соответствия распределения показателей нормальному закону производилось по величине асимметрии и эксцесса и критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении рассчитывали среднее (M) и стандартное отклонение (σ). При распределении отличным от нормального определяли медиану (Me) [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении параметрических показателей групп пациентов переменных применяли t-критерий Стьюдента. При распределении отличным от нормального непараметрические показатели сравнивали с использованием критерия W-критерия Вилкоксона. Анализ качественных признаков производили с применением χ²-критерия Пирсона. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.

Таблица 2
Медикаментозная терапия ГК и цитостатическими препаратами у больных СКВ и ССД

| Препараты | Число больных, n (%) | | P |
|---------------------------|----------------------|-------------|-----------|
| | СКВ | ССД | |
| ГК внутрь | 103 (93,64%) | 48 (76,19%) | p > 0,050 |
| ПТ | 11 (10,00%) | 3 (4,76%) | p < 0,050 |
| Цитостатические препараты | 68 (61,82%) | 37 (58,73%) | p > 0,050 |
| ЦФ | 14 (12,73%) | 4 (6,35%) | p < 0,050 |
| АЗА | 22 (20,00%) | 4 (6,35%) | p < 0,050 |
| ММФ | 7 (6,36%) | 1 (1,59%) | p < 0,050 |
| МТ | 4 (3,64%) | 8 (12,70%) | p = 0,008 |
| Гидроксихлорохин | 29 (26,36%) | 22 (34,92%) | p < 0,050 |
| Другие | | 4 (6,35%) | |
| сульфасалазин | 0 (0,00%) | 3 (4,76%) | p = 0,004 |
| ЛФ | | 1 (1,59%) | |

Примечание: ГК — глюкокортикостероиды, ПТ — пульс-терапия, ЦФ — циклофосфан, АЗА — азатиоприн, ММФ — мофетил микофенолат, МТ — метотрексат, ЛФ — лефлуномид; p — достоверность различий между больными СКВ и ССД.

Таблица 3
Терапия ГК перорально за период болезни у больных СКВ и ССД (эквивалент по преднизолону). Ме [25-й; 75-й перцентили]

| Показатель | Значение | |
|----------------|-----------------|---------------|
| | СКВ | ССД |
| Медиана | 12,5 [7,5; 20]* | 8,75 [5; 10]* |
| Минимум | 2,5 | 2,5 |
| Максимум | 80 | 20 |
| Лев. (95% ДИ) | 10 | 5 |
| Прав. (95% ДИ) | 15 | 10 |

Примечание: * — достоверность различий показателей между СКВ и ССД с достоверностью p < 0,001.

Таблица 4
Градации индекса повреждения у больных СКВ и ССД

| Индекс повреждения SLICC | Значение | | P |
|--------------------------|-------------|-------------|----------|
| | СКВ | ССД | |
| Отсутствие повреждений | 18 (16,36%) | 3 (4,76%) | p < 0,05 |
| Низкий | 19 (17,27%) | 11 (17,46%) | p > 0,05 |
| Средний | 61 (55,45%) | 42 (66,67%) | |
| Высокий | 12 (10,90%) | 7 (11,11%) | |

Результаты

При оценке значений ИП у наблюдаемых больных (табл. 4) было установлено, что у большинства больных с анамнезом заболеваний более 5 лет наблюдались проявления необратимых повреждений тех или иных органов и систем. Отсутствие повреждений было зарегистрировано достоверно чаще у больных с СКВ по сравнению с больными ССД (16,36 против 4,76%; p < 0,05). Низкий ИП был зафиксирован у 19 (17,27%) и 11 (17,46%) больных СКВ и ССД соответственно; средний ИП SLICC зарегистрирован у 61 (55,45%) и у 42 (66,67%) пациентов с СКВ и ССД, высокий ИП определяли у 12 (10,9%) больных СКВ и 7 (11,11%) больных СКВ и ССД.

В табл. 5 представлены данные органных изменений у наблюдавшихся больных СКВ и ССД в сравнительном аспекте. В наибольшей степени необратимые изменения у больных СКВ были выражены у в сердечно-сосудистой системе. У больных СКВ достоверно чаще, чем при ССД, диагностировались кардиомиопатия, органические изменения клапанов сердца и перикардит (p < 0,05) при отсутствии различий в частоте стенокардии (p > 0,05). Инфаркт миокарда (ИМ) манифестировал у двух пациентов с СКВ, у одного из которых был зафиксирован реинфаркт, у больных ССД случаи ИМ не регистрировались.

Более четверти наблюдаемых больных СКВ и ССД имели возникшие

после манифестации заболевания поражения органа зрения. Они в равной степени были распространены у этих больных. Достоверные различия были выявлены только в частоте развития катаракты, которая была достоверно выше у больных СКВ (p < 0,05).

Больные СКВ и ССД не различались между собой по частоте развития нарушений функции почек, но выраженная протеинурия, ассоциированная с развитием нефротического синдрома, достоверно чаще наблюдалась у больных СКВ (p < 0,05). У больных СКВ чаще наблюдались поражения периферических сосудов за счет значительного повышения частоты развития венозных тромбозов (p < 0,01).

Частота поражения нервной системы у больных СКВ и ССД была весьма высокой (соответственно 14,45 и 19,05%; p > 0,05). При этом острые нарушения мозгового кровообращения и судороги регистрировались только у больных СКВ (p < 0,05). В то же время нейропатия черепно-мозговых и периферических нервов чаще наблюдалась у больных ССД (p < 0,05).

У пациентов с ССД определялась достоверно более высокая частота необратимых поражений легких (10,90 против 66,67%; p < 0,01), в частности, легочного фиброза и легочной гипертензии (2,73 против 7,94%; p < 0,015). Кроме этого, у больных ССД достоверно чаще встречались необратимые изменения костно-мышечной системы (p < 0,05), а именно атрофия или слабость мышц и артрит с деформацией суставов (p < 0,05).

В популяции наблюдавшихся больных ССД была достоверно (p < 0,05) выше частота поражений кожи (за исключением рубцовой алопеции), сахарного диабета и злокачественных новообразований. В частоте необратимых поражений желудочно-кишечного тракта и половой системы статистически значимых различий не выявлено (p > 0,1).

Заключение

Данные настоящего исследования согласуются с данными всероссийского многоцентрового исследования РЕНЕССАНС, которое продемонстрировало значительную распространенность необратимых повреждений у больных СКВ, прогрессивно возрастающую при увели-

Таблица 5

Частота необратимых органных повреждений

| Локализация и вид поражения | Число больных, n (%) | | p |
|--|----------------------|-------------|-----------|
| | СКВ | ССД | |
| Орган зрения | 32 (29,09%) | 16 (25,40%) | p > 0,050 |
| • катаракта | 12 (10,09%) | 4 (6,35%) | p = 0,015 |
| • изменения сетчатки и ЗН | 23 (20,90%) | 14 (22,22%) | p > 0,050 |
| Сердечно-сосудистая система | 55 (50,00%) | 12 (19,05%) | p = 0,005 |
| • стенокардия | 1 (0,91%) | 1 (1,59%) | p > 0,050 |
| • инфаркт миокарда | 2 (1,81%) | 0 (0,00%) | p = 0,008 |
| • кардиомиопатия | 19 (17,27%) | 5 (7,94%) | p = 0,005 |
| • поражение клапана сердца | 26 (25,45%) | 5 (7,94%) | p = 0,005 |
| • перикардит | 16 (14,55%) | 1 (1,59%) | p = 0,005 |
| Нервная система | 17 (14,45%) | 12 (19,05%) | p > 0,050 |
| • ОНМК | 7 (6,36%) | 0 (0,00%) | p = 0,008 |
| • судороги | 3 (2,72%) | 0 (0,00%) | p = 0,008 |
| • нейропатия периферических нервов и ЧМН | 9 (8,18%) | 10 (15,87%) | p = 0,005 |
| • снижение когнитивных функций | 2 (1,82%) | 2 (3,17%) | p > 0,050 |
| Легкие | 12 (10,90%) | 42 (66,67%) | p = 0,008 |
| • легочная гипертензия | 3 (2,73%) | 5 (7,94%) | p = 0,008 |
| • легочной фиброз | 11 (10,00%) | 42 (66,67%) | p = 0,008 |
| Почки | 9 (8,18%) | 4 (6,35%) | p > 0,050 |
| • клубочковая фильтрация менее 50 мл/мин. | 4 (3,64%) | 3 (4,76%) | p > 0,050 |
| • протеинурия выше 3,5 г/сут. | 4 (4,55%) | 1 (1,59%) | p = 0,006 |
| • конечная стадия почечного заболевания | 1 (0,91%) | 0 (0,00%) | p > 0,050 |
| Периферические сосуды | 15 (13,64%) | 3 (4,76%) | p = 0,005 |
| • перемежающаяся хромота в течение 6 мес. | 0 (0,00%) | 2 (3,17%) | p > 0,050 |
| • небольшая потеря ткани | 2 (1,81%) | 0 (0,00%) | p > 0,050 |
| • значительная потеря ткани когда-либо | 1 (0,91%) | 1 (1,59%) | p > 0,050 |
| • венозный тромбоз | 12 (10,90%) | 0 (0,00%) | p = 0,005 |
| Желудочно-кишечный тракт | 5 (4,54%) | 2 (3,17%) | p > 0,050 |
| Костно-мышечная система | 11 (10,00%) | 16 (25,40%) | p = 0,038 |
| • мышечная атрофия или слабость | 3 (2,72%) | 6 (9,52%) | p = 0,038 |
| • деформирующий или эрозивный артрит | 9 (8,18%) | 8 (12,70%) | p = 0,038 |
| • остеопороз с переломами | 1 (0,91%) | 1 (1,59%) | p > 0,050 |
| • аваскулярный некроз | 1 (0,91%) | 0 (0,00%) | p > 0,050 |
| • остеомиелит | 1 (0,91%) | 0 (0,00%) | p > 0,050 |
| Кожа | 54 (49,09%) | 42 (66,67%) | p = 0,019 |
| • рубцовая алопеция | 18 (16,36%) | 2 (3,17%) | p = 0,005 |
| • поражение кожи (рубцевание, изъязвления) | 3 (2,72%) | 19 (30,16%) | p = 0,008 |
| • поражение половой системы | 38 (34,55%) | 21 (33,33%) | p > 0,050 |
| • сахарный диабет | 3 (2,72%) | 8 (12,70%) | p = 0,008 |
| • малигнизация | 0 (0,00%) | 3 (4,76%) | p = 0,008 |

чений длительности заболевания [13]. В нашем исследовании было показано, что у наблюдаемых больных СКВ с длительностью болезни более 5 лет рост значений ИП происходил за счет развития преимущественно необратимых поражений сердечно-сосудистой системы, органов зрения, половой системы и кожи.

У больных СКВ по сравнению с больными ССД чаще развивались необратимые изменения сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы в виде острого нарушения мозгового кровообращения и судорог, венозных тромбозов, поражений органов зрения в виде катаракты, протеинурии (более 3,5 г в сутки) и рубцовой алопеции.

У больных ССД также наблюдались высокие значения ИП, которые суммарно достоверно не отличались от больных СКВ. По сравнению с СКВ у больных ССД чаще развивались поражения органов дыхания в виде легочного фиброза и легочной гипертензии, костно-мышечной системы, кожи (за исключением рубцовой алопеции) и нейропатии черепно-мозговых нервов и периферических нервов.

Проведенное исследование также демонстрирует необходимость создания и адаптации для больных ССД системы оценки необратимых поражений внутренних органов с учетом возможных поражений сердечно-сосудистой системы в виде аритмий, пищевода и кожи с развитием дигитальных язв.

Список литературы

- Strand V, Gladman D, Isenberg D, et al. Outcome measures to be used in clinical trials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999 Feb; 26 (2): 490–7.
- Joannidis J, Vlachoyiannopoulos P., Haidich A, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005; 118: 2–10.
- Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics / American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 Mar; 39 (3): 363–9.
- Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 May; 40 (5): 809–13.
- Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol.* 2000 Feb; 27 (2): 373–6.
- Андрианова ИА, Иванова ММ. Ранний индекс повреждения у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2005; 43 (5): 19–22 [Andrianova IA, Ivanova MM. Early damage index in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2005; 43 (5): 19–22 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2005-35.
- Тарасова ИА. Значение индекса повреждения в прогнозировании исхода системной красной волчанки. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2003. 140 с. [Tarasova IA. Znachenie indeksa povrezhdeniya v prognozirovanii iskhoda sistemnoy krasnoy volchanki. Diss. ... kand. med. nauk [The value of damage index in predicting the outcome of systemic lupus erythematosus. Diss. ... Cand. Med. Sci. Moscow; 2003. 140 p.]
- Valentini G., Della Rossa A., Bombardieri S. et al. European multicentre study to define criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 592–8.
- Becker-Merok A, Nossent HC. Damage accumulation in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity and mortality. *J Rheumatol.* 2006; 33 (8): 1570–7.
- Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003; 30 (9): 1955–9.
- Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Dec; 43 (3): 352–61. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.003.
- Valentini G., Bencivelli W., Bombardieri S. et al. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. III. Assessment of the construct validity of the preliminary activity criteria. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 901–3.
- Асеева ЕА, Соловьев СК, Ключкина НГ и др. Необратимые органные повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (ПЕНЕССАНС). *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54 (4): 404–411.

Для цитирования. Петров А.В., Гаффарова А.С. Оценка выраженности и характера необратимых органных повреждений у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией // Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике». — 2019. — Т. 1. — 18 (393). — С. 30–33.



И. Ф. Файрушина

Коморбидная патология и Patient Reported Outcomes* при псориатическом артрите: обзор литературы

И. Ф. Файрушина, аспирант кафедры госпитальной терапии¹

Э. И. Мухаметшина, зам. гл. врача по медицинскому обслуживанию сотрудников²

Д. И. Абдулганиева, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии¹



Э. И. Мухаметшина

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

²Медико-санитарная часть ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

Comorbid pathology and patient reported outcomes in psoriatic arthritis: literature review

I. F. Fairushina, D. I. Abdulganieva, E. I. Mukhametshina

Kazan State Medical University, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia



Д. И. Абдулганиева

Резюме

Псориатический артрит относится к группе спондилоартритов и характеризуется гетерогенностью клинических проявлений. Согласно эпидемиологическим исследованиям, пациенты с псориатическим артритом часто страдают от коморбидной патологии, что влияет на качество жизни, ответ на проводимую терапию и является основной причиной смертности. На сегодняшний день сохраняет актуальность изучение взаимного влияния особенностей течения псориатического артрита и развития коморбидной патологии, так как по сравнению с другими хроническими воспалительными артритами этот вопрос изучен недостаточно. Коморбидная патология включает сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, остеопороз, заболевания печени, воспалительные заболевания кишечника, депрессию и др. Своевременная диагностика и контроль сопутствующих заболеваний позволят снизить развитие их осложнений, а лучшее понимание ведения таких пациентов — обеспечить оптимальный клинический результат.

Ключевые слова: псориатический артрит, коморбидная патология, patient reported outcomes*, сердечно-сосудистые заболевания.

Summary

Psoriatic arthritis forms part of the spondyloarthritis spectrum and is characterized by heterogeneity of clinical picture. According to epidemiological studies, patients with psoriatic arthritis often suffer from numerous comorbidities, which affect the quality of life, impact on the response to therapy and are the main cause of increasing mortality. The studies assessing the relation between psoriatic arthritis course and comorbidity are in interest nowadays, because this issue has not been studied enough in comparison with other chronic inflammatory arthritides. Comorbidity includes cardiovascular diseases, diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome, osteoporosis, liver diseases, inflammatory bowel disease, depression, etc. Timely diagnosis and control of comorbidity will reduce the development of complications and improve clinical outcome.

Key words: psoriatic arthritis, comorbidity, patient reported outcomes, cardiovascular diseases.

Псориатический артрит (ПсА) представляет собой хроническое системное воспалительное заболевание, характеризующееся гетерогенностью клинических проявлений и тяжестью патологического процесса, ассоциированное с коморбидной патологией и сопровождающееся значимым снижением качества жизни пациентов и их преждевременной смертностью [1]. ПсА встречается у 8–30% пациентов с псориазом [2, 3].

Широко распространено следующее определение коморбидности: «Существование или возникновение какой-либо отдельной дополнительной нозологии в клинической картине пациента, у которого изучается индексное заболевание» [4]. Эти дополнительные нозологии классифицируются в соответствии с коморбидностью согласно схеме трех «С»: причинность (Causality), осложнение (Complication) и сопутствующие заболевания (Concidence).

Причинность — это когда воспалительные заболевания, например ревматоидный артрит (РА), ПсА или системная красная волчанка (СКВ) сопровождаются патофизиологически связанными состояниями, такими как развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и др. Осложнения, сопутствующие заболеванию, терапевтически связаны с такими заболеваниями, как сахарный диабет (СД), или остеопороз (вызванный приемом глюкокортикостероидов

*Patient Reported Outcomes (PRO) — это данные, напрямую сообщаемые пациентом о состоянии здоровья, качестве жизни и функциональном статусе, связанном с медицинским обслуживанием или лечением, без интерпретации со стороны клиницистов или кем-либо еще [64]. Эти данные могут быть измерены в абсолютном выражении, например оценка пациентом выраженности боли. PRO также можно использовать для сравнения с предыдущими данными, например о впервые появившемся симптоме после введения нового препарата. Данные о выживаемости, течении болезни и объективные данные демонстрируют физиологические преимущества лечения; однако точка зрения пациента обеспечивает более целостную интерпретацию и всестороннюю оценку преимуществ исследуемого лечения и влияния заболевания на жизнь пациента.

[ГКС]), или пептическая язва (вызванная приемом нестероидных противовоспалительных препаратов [НПВП]). Сопутствующие заболевания возникают независимо от индексного заболевания и не связаны с ним причинно-следственными связями (например, артрит и аппендицит) [5, 6].

Изучение взаимного влияния особенностей течения ПсА и развития коморбидной патологии является актуальной междисциплинарной проблемой. Тем не менее коморбидная патология при ПсА по сравнению с другими хроническими воспалительными артритами мало изучена.

Установлено, что ПсА и псориаз тесно связаны с высокой распространенностью метаболического синдрома (МС), СД, артериальной гипертензии (АГ), абдоминального ожирения и риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), включая фатальные инфаркты миокарда и острые нарушения мозгового кровообращения, что снижает продолжительность жизни больных по сравнению с общей популяцией [3]. Своевременная диагностика и контроль сопутствующей патологии имеют первостепенное значение для улучшения прогноза жизни пациентов, также сохраняется роль коморбидности в прогрессировании артрита и эффективности проводимой терапии, в том числе подборе базисной терапии [7].

Целью данного обзора является обсуждение имеющихся данных о коморбидной патологии у пациентов с ПсА и роль *Patient Reported Outcomes* (PRO).

Смертность от ССЗ занимает ведущее место в структуре общей смертности в мире [8]. В то же время известно, что больные ПсА имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии в сравнении с общей популяцией [9]. Увеличение риска ССЗ при ПсА обусловлено сочетанием традиционных факторов риска (ТФР) ССЗ и едиными иммунновоспалительными механизмами, лежащими в основе ПсА и атеросклероза [10], повышением инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции [11].

Развитие и прогрессирование кардиоваскулярной патологии у данной категории больных обусловлены высокой встречаемостью ТФР, таких как АГ, гиперхолестеринемия, СД, гиподинамия, ожирение, курение, отягощенный семейный анамнез, МС [12, 13, 14].

Согласно мета-анализу 75 наблюдательных исследований псориаз связан с относительным риском 1,4 (95 % ДИ: 1,2–1,7) ССЗ. Однако, несмотря на то что проводилось меньшее число исследований по изучению ССЗ у пациентов ПсА по сравнению с псориазом, несколько исследований показали сходные результаты [15, 16].

Недавнее популяционное когортное исследование показало, что риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был выше у пациентов с ПсА, которым не назначали базисную противовоспалительную терапию (БПВТ) (ЧСС: 1,24; 95 % ДИ: 1,03–1,49) по сравнению с общей популяцией с ТФР ССЗ [17].

Было обнаружено, что данная связь не коррелировала с наличием ТФР (таких как АГ, дислипидемия и курение), а коррелировала с показателями тяжести и активности заболевания [18], что позволяет предположить, что оптимальная терапия ПсА могла улучшить течение ССЗ. Однако на сегодняшний день ни в одном исследовании не было изучено влияния агрессивных схем терапии ПсА на риск ССО. Исследования на пациентах с РА и псориазом показали снижение частоты ССО у пациентов на терапии ингибиторами ФНО [19, 20].

У пациентов с коморбидными ССЗ НПВП должны быть назначены в минимальной эффективной дозе.

СД, МС и ожирение

СД, МС и ожирение имеют повышенную распространенность у пациентов с ПсА: с грубым отношением рисков 2,18 (95 % ДИ: 1,36–3,50) СД второго типа при ПсА и более высокого риска у пациентов с тяжелым течением псориаза [21, 22].

У пациентов с ПсА наблюдается более высокий индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с пациентами с РА и общей популяцией [23].

В небольшом исследовании (n = 87) изучались клинические особенности МС. Наиболее часто обнаруживались гиперхолестеринемия, абдоминальное ожирение и АГ по сравнению с контрольной группой. Среднее значение общего холестерина составило $5,80 \pm 1,02$, при этом повышение уровня ЛПНП выявлено у 61,2 % больных ПсА, среднее значение — $3,41 \pm 0,78$, средний уровень ЛПВП составил $1,35 \pm 0,20$. Гиперхолестеринемия выявлялась в дебюте заболевания, чаще при прогрессировании кожного процесса. У больных полиартритическим вариантом ПсА чаще встречаются абдоминальное ожирение, АГ, гипертриглицеридемия, а у больных спондилоартритическим вариантом ПсА — абдоминальное ожирение и АГ, гиперхолестеринемия, гиперурикемия и гипергликемия [24].

У пациентов с ПсА МС и инсулинорезистентность широко распространены, и было обнаружено, что они независимо связаны с тяжестью ПсА [25].

Существует несколько механизмов, объясняющих связь между ПсА и СД: наличие общих генетических локусов восприимчивости к псориазу и СД, активация цитокинов, стимулирующих развитие инсулинорезистентности, а также неправильный образ жизни пациентов. Согласно результатам исследования ПсА, проводившегося в Израиле, была обнаружена связь с СД даже после контроля причин, таких как возраст, ожирение и лечение стероидами. Этот вывод также может иметь терапевтические последствия, так как продолжается изучение влияния антидиабетических препаратов на псориаз [7].

Остеопороз

Развитие остеопороза у пациентов с ПсА до сих пор остается неясным. В литературе сообщались данные как о развитии остеопороза при различных ревматологических заболеваниях [26, 27, 28], так и при повышенном риске возникновения переломов у пациентов с низкой минеральной плотностью костной (МПК) ткани [29].

Поражение костной ткани при ПсА является сложным и включает костное

ремоделирование, проявляющееся анкилозированием, периоститом, образованием синдесмофитов и резорбцией костной ткани и, как следствие, образованием эрозий. Распространенность остеопороза при ПсА не была изучена. Данные литературы в отношении МПК при ПсА противоречивы [30, 31].

В одном исследовании ($n = 581$) доля пациентов с низким МПК (определяется как Z-критерий $\leq 1,0$) была сопоставима с ожидаемым значением 16% согласно нормальному распределению Z-критерия в общей популяции. Остеопороз был обнаружен только у 6,4% (95% ДИ: 3–11%) пациентов [32].

Было обнаружено, что пациенты с ПсА в Израиле подвержены повышенному риску остеопороза [33].

Заболевания печени, в частности неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), распространены у пациентов с псориазом [34] и пациентов с ПсА [35, 36], однако выше у пациентов с псориазом. НАЖБП ассоциируется с МС, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, ожирением, тяжестью псориаза и сопутствующим ПсА [37]. Применение лекарственных препаратов, таких как НПВП, БПВТ и ингибиторов ФНО- α , также может быть связано с поражением печени и гепатотоксичностью. Наблюдается более высокая частота неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) / НАЖБП на терапии метотрексатом у пациентов с ПсА по сравнению с РА [38]. Развитие НАСГ / НАЖБП у пациентов с псориазом на долгосрочной терапии метотрексатом было связано с кумулятивными дозами метотрексата, а также с ожирением и СД [39]. Поэтому необходим постоянный мониторинг пациентов на предмет нарушений функции печени.

Депрессия и тревожное расстройство

Депрессия и тревога возникают примерно у 30% больных псориазом [40] и связаны с влиянием псориаза, ПсА и воспаления [41, 42]. Согласно результатам большого мета-анализа психологический стресс повышает уровень провоспалительных марке-

ров, таких как С-реактивный белок (СРБ), ФНО- α , интерлейкин (ИЛ)-1 β и ИЛ-6 [42]. Сообщалось, что уровень депрессии и тревоги значительно выше у пациентов с ПсА, чем у больных псориазом, что ассоциировалось с наличием артрита, инвалидности, хронической боли и слабости [43, 44]. Лечение ингибиторами ФНО характеризовалось снижением частоты депрессии и бессонницы, а также частотой применения антидепрессантов [44].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)

ВЗК и субклиническое воспаление кишечника наблюдались у пациентов с псориазом, и был выявлен выраженный риск у пациентов с сопутствующим ПсА (ОР: 6,43; 95% ДИ: 2,04–20,32) для болезни Крона, но не для язвенного колита [45, 46, 47].

Иногда у пациентов может развиться ВЗК при лечении ингибиторами ФНО [48]. Остается спорным вопрос, могут ли НПВП усугублять симптомы ВЗК [49]. Также отсутствуют данные о терапии в случае сочетания ПсА и ВЗК, хотя для лечения обоих состояний проводится сходная терапия.

Увеит (передний и задний) встречается у 8% пациентов с ПсА [50]. Недавние РКИ, проведенные в Дании и на Тайване, свидетельствуют о повышенном риске увеита при ПсА [51, 52]. В одном когортном исследовании распространенность увеита в 2,07 раза была выше у пациентов с ПсА по сравнению с общей популяцией (95% ДИ: 1,63–2,64) [47]. Генетические факторы также могут играть роль в развитии увеита, учитывая тесную связь между HLA-B27 и развитием острого переднего увеита [53], несмотря на то что частота выявления HLA-B27 на Тайване ниже, чем в Великобритании [54].

Злокачественные новообразования (ЗНО)

Увеличение частоты ЗНО отмечалось у пациентов с ревматическими заболеваниями, в частности при РА [55], СКВ [56], системной склеродермии [57] и других. Однако повышенно-

го риска развития ЗНО у пациентов с ПсА не выявлено [58]. В мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по всем показателям краткосрочное применение ингибиторов ФНО не было связано со значительно повышением риска развития ЗНО [59]. Однако, учитывая увеличение назначения ингибиторов ФНО при РА, ПсА и АС и ограниченные результаты краткосрочных РКИ, важно продолжать мониторинг с целью изучения долгосрочного профиля безопасности с помощью дополнительных источников данных (например, постмаркетинговый надзор, реестры и долгосрочные эпидемиологические исследования) [60].

Фибромиалгия

Сосуществующая фибромиалгия должна быть дифференцирована от энтезита. Фибромиалгия была обнаружена у 53% пациентов с ПсА [61]. Влияние сосуществующей фибромиалгии должно учитываться при принятии решения о лечении [62].

Рядом авторов изучалась структура коморбидной патологии при ПсА с целью разработки и валидации индекса коморбидной патологии для прогнозирования риска госпитализации и смертности.

Y. El Miedany и соавт. описали результаты 10-летнего наблюдения за пациентами с ПсА ($n = 1707$) и разработали балльную систему расчета индекса коморбидности у пациентов ПсА (PsACI). Пятилетняя выживаемость составила 99,4%, а 10-летняя — 98,3%. Пациенты с псориазом, которые не были госпитализированы ($n = 851$), имели меньший возраст начала заболевания, женский пол, более низкий ИМТ по исходным данным ($p < 0,05$), чем пациенты с ПсА, которые были госпитализированы из-за сопутствующей патологии ($n = 856$) [63].

Учитывая распространенность коморбидной патологии, снижается вероятность достоверно оценить ремиссию, а наличие коморбидной патологии усложняет оценку результатов терапии.

ПсА является сложным заболеванием. Ввиду гетерогенности клини-

ческих проявлений ПсА также имеются различия в оценке пациентами состояния собственного здоровья и влияния заболевания на качество их жизни, а также отсутствие специально разработанных инструментов конкретно для ПсА, что с этой точки зрения представляется затруднительным на сегодняшний день.

Основанный на взглядах врачей и пациентов, а также научных разработках рабочей группы по изучению псориаза и ПсА (GRAPPA) совместно с международной группой по изучению показателей исходов (OMERACT), разработан обновленный перечень основных компонентов при ПсА, необходимых для измерения и оценки при проведении РКИ. Обновленный перечень был одобрен OMERACT в мае 2016 года и включал следующие обязательные домены: оценку активности ПсА и кожных проявлений (псориаза); боли; общего состояния пациента; функционального статуса; качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL); усталости и системного воспаления. Другие области (экономическая составляющая, структурный ущерб и эмоциональное благополучие) считались важными, но не обязательными, а четыре области (сон, независимость, скованность и бремя лечения) были включены в повестку дня исследований [65].

На сегодняшний день не так много инструментов, разработанных конкретно для ПсА. Среди них — опросник PsAQOL по оценке качества жизни у пациентов с ПсА [66], который переведен и адаптирован в Китае [67], Швеции [68].

При системном обзоре литературы 55 исследований и оценке 89 инструментов PRO, используемых при ПсА, были выделены следующие инструменты, обладающие высокой доказательностью в плане хорошей валидности и надежности: Stocker Activity Score for PsA (German), инструмент по оценке симптомов псориаза (Psoriasis Symptom Inventory), ВАШ для оценки общего состояния пациента, психическая составляющая опросника SF-36, опросник по оценке состояния здоровья (Health Assessment Questionnaire

Disability Index, HAQDI), функциональная оценка ПсА при поражении позвоночника (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), PsA Impact of Disease questionnaire, оценка качества жизни (PsA Quality of Life questionnaire, PsAQOL; VITACORA-19), шкала функциональной оценки лечения слабости при хронических заболеваниях (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue scale) и опросник по социальной активности (Social Role Participation Questionnaire) [65].

Заключение

Высокая частота коморбидности, в частности, частое выявление сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, значительно отягощает течение ПсА и псориаза, снижает ответ на терапию и качество жизни. Отношение пациентов к заболеванию и терапии можно определить с помощью PRO. Несмотря на то что в целом существует множество PRO, лишь немногие были изучены при ПсА, и еще меньше было разработано инструментов специально для ПсА. Обладание подобными знаниями необходимо для более точного определения одномерных концепций, необходимых для оценки активности ПсА.

Таким образом, необходимы мультидисциплинарный подход и дополнительное тщательное обследование врачами других специальностей с целью ранней диагностики и своевременной коррекции сопутствующей патологии, а также проведение дополнительных исследований для лучшего понимания того, что пациенты считают важным при определении активности своего заболевания.

Список литературы

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. А. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 87.
2. Koolee RM, Takeshita J, Ogdie A. Epidemiology and natural history of psoriatic arthritis: an update. *Curr Derm Rep.* 2013; 2: 66–76.
3. Т. В. Коротаева, Д. С. Новикова, Е. Ю. Логинова. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориатическим артритом. *Терапевтический архив.* 2016; 88 (5): 102–106.

4. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis.* 1970; 23: 455–468.
5. Schellevis FG, van Eijk JT, van den Lisdonk EH et al. Implementing guidelines in general practice. Evaluation of process and outcome of care in chronic diseases. *Int J Qual Health Care.* 1994; 6: 257–266.
6. Schellevis FG, van der Velden J, van de Lisdonk E et al. Comorbidity of chronic diseases in general practice. *J Clin Epidemiol.* 1993; 46: 469–473.
7. A. Haddad, D. Zisman et al. Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis. *Rambam Maimonides Medical Journal.* 2017; (8): 1.
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016; 37 (29): 2315–2381.
9. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, et al. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2004; 34 (3): 585–592.
10. Маркелова Е. И., Новикова Д. С., Коротаева Т. В. и др. Распространенность традиционных кардиоваскулярных факторов риска, субклинического атеросклероза сонных артерий, коронарного кальциноза у пациентов с ранним псориатическим артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2018; 56 (2): 184–188.
11. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM et al. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011; 20: 303–307.
12. Tam L-S, Tomlinson B, Chu TT-W et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls — the role of inflammation. *Rheumatology.* 2008; 47: 718–723.
13. Ernste FC, Sanchez-Menendez M, Wilton KM, et al. Cardiovascular risk profile at the onset of psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015; 67 (7): 1015–1021.
14. Маркелова Е. И., Коротаева Т. В., Новикова Д. С. и др. Распространенность метаболического синдрома у больных псориатическим артритом: его связь с воспалением и субклиническим атеросклерозом. *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54 (Прил. 1): 20–25.
15. Han C, Robinson D Jr, Hackett M et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006; 33: 2167–2172.
16. Gladman D, Ang M, Su L et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1131–5.
17. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardio-vascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 74: 326–332.
18. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V et al. Increased burden of inflammation over time is associated with the extent of atherosclerotic plaques in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 1830–1835.
19. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 2905–2912.

20. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2011; 306: 864–871.
21. Labitigan M, Bahçe-Altuntas A, Kremer JM, et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66: 600–607.
22. Johnsson H, McInnes IB, Sattar N. Cardiovascular and metabolic risks in psoriasis and psoriatic arthritis: pragmatic clinical management based on available evidence. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 480–483.
23. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51: 552–556.
24. Н. Н. Паньшина, Л. Н. Шилова. Клинические особенности метаболического синдрома у больных псориазом и псориазом артрита. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2017; (1): 31–33.
25. Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, Fitzgerald O. High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol*. 2014; 41: 1357–1365.
26. Rossini M, Viapiana O, Adami S, et al. In patients with rheumatoid arthritis, Dickkopf-1 serum levels and correlated with parathyroid hormone, bone erosions and bone mineral density. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33: 77–83.
27. Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 509–516.
28. Adachi JD, Lau A. Systemic lupus erythematosus, osteoporosis, and fractures. *J Rheumatol*. 2014; 41: 1913–1915.
29. Maruotti N, Corrado A, Cantatore FP. Osteoporosis and rheumatic diseases. *Reumatismo*. 2014; 66: 125–135.
30. Grazio S, Cvijetić S, Vlák T, et al. Osteoporosis in psoriatic arthritis: is there any? *Wien Klin Wochenschr*. 2011; 123: 743–750.
31. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001; 28: 138–43.
32. Gulati AM, et al. Osteoporosis in psoriatic arthritis: a cross-sectional study of an outpatient clinic population. *RMD Open* 2018; 4: e000631.
33. Haddad A, Cohen AD, Ashkenazi RI, et al. Endocrine comorbidities in patients with psoriatic arthritis — a population based case controlled study. *J Rheumatol*. 2017; 44 (6): 786–790.
34. Madanagobalan S, Anandan S. The increased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in psoriatic patients: a study from South India. *Australas J Dermatol* 2012; 53: 190–197.
35. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 43–7.
36. Tilling L, Townsend S, David J. Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Drug Investig*. 2006; 26: 55–62.
37. Miele L, Vallone S, Cefalo C, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009; 51: 778–786.
38. Seitz M, Reichenbach S, Moller B, Zwahlen M, et al. Hepatoprotective effect of tumour necrosis factor alpha blockade in psoriatic arthritis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1148–1150.
39. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol*. 2007; 46: 1111–18.
40. Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, et al. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2014; 134: 1542–1551.
41. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, et al. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 53: 23–34.
42. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2007; 21: 901–912.
43. McDonough E, Ayearst R, Eder L, et al. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol*. 2014; 41: 887–896.
44. Wu CY, Chang YT, Juan CK, et al. Depression and insomnia in patients with psoriasis and psoriatic arthritis taking tumor necrosis factor antagonists. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e3816.
45. Li WQ, Han JL, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1200–5.
46. Scarpa R, Manguso F, D'Arienzo A, et al. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. *J Rheumatol*. 2000; 27: 1241–1246.
47. Charlton R, et al. Risk of uveitis and inflammatory bowel disease in people with psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2017; 0: 1–4.
48. Toussirof E, Houvenagel E, Goeb V, et al. Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- α therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. *Joint Bone Spine*. 2012; 79: 457–463.
49. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 1949–1954.
50. C. T. Ritchlin, R. A. Colbert, D. D. Gladman. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017; 376: 957–970.
51. Geberg A, Khalid U, Gislason GH, et al. Association of psoriatic disease with uveitis: a danish nationwide cohort study. *JAMA Dermatol*. 2015; 151: 1200–1205.
52. Chi CC, Tung TH, Wang J, et al. Risk of uveitis among people with psoriasis: a nationwide cohort study. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135.
53. Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, et al. Acute anterior uveitis and HL-A 27. *Lancet*. 1973; 302: 994–6.
54. Hou TY, Chen HC, Chen CH, et al. Usefulness of human leucocyte antigen-B27 subtypes in predicting ankylosing spondylitis: Taiwan experience. *Intern Med J*. 2007; 37: 749–52.
55. Mellekjær L, Linet MS, Gridley G, et al. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer*. 1996; 32A: 1753–1777.
56. Bernatsky S, Boivin J-F, Clarke A, et al. Cancer risk in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2001; 44 (Suppl 9): S244.
57. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Linet MS, et al. Scleroderma and malignancy: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis*. 1993; 52: 531–533.
58. Haynes K, Beukelman T, Curtis JR, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune-mediated diseases. *Arthritis Rheum*. 2013; 65: 48–58.
59. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, et al. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1035–1050.
60. S. Bonovas, S. Minozzi, T. Lytras, et al. Risk of malignancies using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016; 15: 35–54.
61. Magrey MN, Antonelli M, James N, et al. High frequency of fibromyalgia in patients with psoriatic arthritis: a pilot study. *Arthritis*. 2013: 762921.
62. Brikman S, Furer V, Wollman J, et al. The effect of the presence of fibromyalgia on common clinical disease activity indices in patients with psoriatic arthritis: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2016; 43: 1749–54.
63. Y. El Miedany, M. El Gaafary, S. Youssef, et al. Psoriatic arthritis comorbidity index: development and validation of a new specific tool for classifying prognostic comorbidity in psoriasis and psoriatic arthritis patients. *Rheumatol Orthop Med*. 2017; 2 (2): 1–7.
64. Higgins JPT, Greene S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration; 2011. [Accessed date]. Version 5.1.0 [updated March 2011]. handbook.cochrane.org.
65. Huijgaard, P, Klokke, L, Orbai, A-M et al. A systematic review of measurement properties of patient reported outcome measures in psoriatic arthritis: A GRAPPA-OMERACT initiative. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2018; 47 (5): 654–665.
66. SP McKenna, L C Doward, D Whalley, et al. Development of the PsAQoL: a quality of life instrument specific to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 162–169.
67. Leung YY, Thumboo J, Rouse M, et al. Adaptation of Chinese and English versions of the Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) scale for use in Singapore. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2016; 17 (1): 432.
68. Madsen OR et al. Adaptation of the Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) instrument for Sweden: comments on the article by Billing. *Scand J Rheumatol*. 2011 Jan; 40 (1): 80.

Для цитирования. Файрушина И. Ф., Мухаметшина Э. И., Абдулганиева Д. И. Коморбидная патология и Patient Reported Outcomes при псориазом артрите: обзор литературы // Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике». — 2019. — Т. 1. — 18 (393). — С. 34–38.



Безопасность инфликсимаба в условиях реальной клинической практики

Е. С. Аронова, к.м.н., н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии¹

Г. В. Лукина, д.м.н., проф., зав. научно-исследовательским отделом ревматологии^{1,2}



Е. С. Аронова

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», г. Москва

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Safety of infliximab in real clinical practice

E. S. Aronova, G. V. Lukina

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Moscow, Russia



Г. В. Лукина

Резюме

Широкий спектр высокоэффективных генно-инженерных биологических препаратов, введенных в клиническую ревматологию за последние годы, обуславливает особый интерес к их безопасности. Цель исследования. Оценка безопасности терапии инфликсимабом у больных ревматоидным артритом. Материал и методы. Изложены собственные данные авторов, проанализировавших нежелательные эффекты инфликсимаба у 135 больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике. Представлено собственное наблюдение случая побочной реакции комбинированной терапии лефлуномидом и инфликсимабом. Результаты и их обсуждение. Общая переносимость инфликсимаба была удовлетворительной. Нежелательные явления отмечались в 28,1 % случаев, в том числе у 19,1 % пациентов (14,1 %) наблюдались серьезные побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата. Выводы. В большинстве случаев инфликсимаб безопасен для применения в реальной клинической практике. Перед назначением терапии следует информировать пациентов о рисках возникновения нежелательных эффектов и необходимости осмотра ревматологом перед каждым введением инфликсимаба.

Ключевые слова: биологическая терапия, генно-инженерные биологические препараты, инфликсимаб, ингибиторы ФНО- α , неблагоприятные реакции, ревматоидный артрит.

Summary

A wide range of highly effective genetically engineered biological preparations introduced into clinical rheumatology in recent years causes a special interest in their safety. Purpose of the study. Evaluation of the safety of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. Materials and methods. The authors' own data, which analyzed the undesirable effects of infliximab in 135 patients with rheumatoid arthritis in actual clinical practice, are presented. A case report of the adverse reaction of combination therapy with leflunomide and infliximab is presented. Results and its discussion. The overall tolerability of infliximab was satisfactory. Adverse events were observed in 28.1 % of cases, including 19.1 % of patients (14.1 %) had serious side effects that required discontinuation of the drug. Findings. In most cases, infliximab is safe for use in actual clinical practice. Patients should be informed about the risks of undesirable effects and the need for a rheumatologist's examination before each infliximab administration before prescribing therapy.

Key words: biological therapy, genetic engineering biologicals, infliximab, TNF- α inhibitors, adverse reactions, rheumatoid arthritis.

В настоящее время в России для лечения ревматоидного артрита (РА) зарегистрированы и официально разрешены для применения более 10 генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Препарат Инфликсимаб (ИНФ) был первым ГИБП, который в 2001 году официально зарегистрирован в нашей стране для лечения РА [1]. А в 2005 году был создан первый регистр пациентов РА, получающих лечение ИНФ. В мировой клинической практике данный препарат применяется с 1998 года. К настоящему моменту накоплен большой опыт успешного применения ИНФ у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориазом и псориатиче-

ским артритом, при болезни Крона и язвенном колите у взрослых, детей и подростков.

Введение в практику принципиально нового иммунодепрессанта, избирательно блокирующего фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), заставило уделить особое внимание не только эффективности, но и изучению спектра нежелательных явлений, возникающих на фоне лечения ИНФ.

Мы провели собственное исследование переносимости терапии ИНФ у 135 пациентов (114 женщин и 21 мужчины) с РА, достоверным по критериям Американской коллегии ревматологов (1987). При включении в исследование все участники

подписали информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом учреждения. У всех больных до включения в исследование была неэффективной предшествующая терапия, состоявшая из нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В качестве базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) 105 пациентов получали метотрексат 7,5–25,0 мг в неделю (в среднем 10,8 мг в неделю) и 23 пациента — другие БПВП, в том числе лефлуномид 20 мг в сутки, сульфасалазин 2 г в сутки, плаквенил 200 мг в сутки, а также их комбинации. Семи больным ИНФ назначался без сопутствующих БПВП. 69 пациентов, помимо ИНФ,

получали глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе $6,9 \pm 2,9$ мг в сутки в пересчете на преднизолон. 22,2% пациентов выбыли из исследования в связи с первичной или вторичной неэффективностью ИНФ.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 28,1% больных. Относительно частыми нежелательными явлениями были инфузионные реакции (снижение артериального давления на 10–20 мм рт. ст. от исходного, тахикардия, ощущение жара), наблюдавшиеся в процессе введения препарата у 15 пациентов (то есть в 11,1% случаев).

Другие нежелательные явления, не требовавшие отмены препарата и связанные с развитием локальной вирусной либо грибковой инфекции, были зарегистрированы у 4 больных (2,9%). У одной пациентки на фоне лечения отмечались частые респираторные инфекции верхних дыхательных путей без выраженного интоксикационного синдрома. У другой больной после седьмой инфузии развился острый бронхит, который сопровождался *herpes labialis*, а после девятой инфузии ИНФ наблюдались эритематозная сыпь и зуд в месте введения препарата. Развитие после четвертой инфузии ИНФ кандидозного стоматита, в дальнейшем не рецидивировавшего, несмотря на продолжение лечения ИНФ, имело место у одной пациентки. В другом случае у больного в области шеи развился локализованный очаг разноцветного лишая, быстро регрессировавший на фоне местной терапии противогрибковыми средствами.

Только у 19 пациентов (14,1%) отмечались серьезные нежелательные эффекты, потребовавшие отмены ИНФ, а в одном случае зафиксирована гибель пациентки по причине, не связанной с лечением ИНФ (хроническая почечная недостаточность вследствие вторичного амилоидоза). Среди серьезных нежелательных эффектов с наибольшей частотой встречались аллергические и анафилактикоидные реакции (у 8 пациентов). У одной пациентки во время четвертой инфузии ИНФ развился коллапс с выраженной миалгией

и артралгией. Отек Квинке возник у одной больной во время пятой инфузии. Еще в двух случаях ИНФ был отменен в связи с развитием генерализованной крапивницы и выраженного кожного зуда. У одного пациента после шестой инфузии ИНФ локально в области нижней трети правой голени возник кожный геморрагический синдром, который был расценен как аллергический васкулит. У двух пациентов ИНФ был отменен в связи с возникновением тяжелой одышки во время введения препарата. Еще у одной пациентки отмечалось развитие фиксированной токсидермии в подмышечных областях с последующим распространением на боковые поверхности груди и субмаммарные складки с двух сторон.

Второе место по частоте возникновения занимали серьезные инфекционные осложнения на фоне терапии ИНФ, отмечавшиеся у 7 пациентов (5,2%). В одном случае уже после первой инфузии ИНФ развился фурункулез. У 3 пациентов имело место гнойное поражение суставов: у 2 больных наблюдалось развитие гнойного артрита (у одной пациентки после шестой инфузии, у другой — после восьмой), в обоих случаях потребовались госпитализация и длительное лечение. Еще у 1 пациентки зафиксировано развитие гнойного артрита первого плюснефалангового сустава справа и флегмоны правой стопы. В оставшихся 3 случаях мы наблюдали абсцедирующую пневмонию, гнойный бронхит и гнойный бурсит первого плюснефалангового сустава.

У 2 пациенток (1,5%) мы наблюдали кардиоваскулярные осложнения на фоне инфузии ИНФ или вскоре после нее. У одной из них после первой инфузии возник пароксизм фибрилляции предсердий. В другом случае также после первой инфузии появились боли в области сердца без признаков патологии по данным ЭКГ.

Еще в 2 случаях (1,5%) отмена ИНФ была связана с кожным поражением. У одной больной после седьмой инфузии появились псориазические бляшки в области локтевых суста-

вов, которые в дальнейшем не прогрессировали. У другой пациентки после второй инфузии развились симметричные язвы нижних третей голени, которые, возможно, были обусловлены вторичным некротизирующим васкулитом.

Приводим описание случая развития нежелательного эффекта на фоне лечения ИНФ у больной РА.

Пациентка К., 1957 года рождения, наблюдалась в НИИР им. В. А. Насоновой с 2008 по 2011 год с диагнозом «ревматоидный артрит, неэрозивный, полиартрит, РФ+, АЦЦП+, акт. 3, DAS 28 5,6, рентгенологическая ст. 2, ФН 2». Из анамнеза: больна РА с февраля 2008 года. В течение 8 месяцев принимала сульфасалазин 2 г в сутки, метипред 8 мг в сутки с недостаточным эффектом, сохранялась высокая клиническая активность болезни с выраженным повышением острофазовых показателей (СОЭ 57 мм/ч по методу Вестергрен). Сульфасалазин был отменен, назначен метотрексат 15 мг в неделю, доза которого через 3 недели была уменьшена до 10 мг в неделю, а затем препарат был отменен в связи с выраженной тошнотой в день приема. В дальнейшем рекомендован лефлуномид 20 мг в сутки, который принимала регулярно без явного улучшения. Пациентка неоднократно была госпитализирована в НИИР им. В. А. Насоновой с высокой клинической и лабораторной активностью заболевания, требовавшей введения пульсовых доз глюкокортикоидов. В июне 2009 года в связи с очередным обострением болезни к терапии был присоединен ИНФ с хорошим эффектом: уменьшились болевой синдром и другие проявления активности болезни. После четвертого введения ИНФ в феврале 2010 года при объективном осмотре была обнаружена незудящая сыпь по типу пятен багрово-красного цвета в подмышечных областях симметрично (рис. 1 и 2). Остальные кожные покровы и видимые слизистые чистые, периферические лимфатические узлы не увеличены. Пациентка была проконсультирована дерматологом, поставлен диагноз

«токсидермия», назначен курс терапии (антигистаминные препараты, мази с глюкокортикоидами местно) с умеренно положительным эффектом (уменьшилась яркость высыпаний). Пациентке было проведено еще две инфузии ИНФ (последняя в июне 2010 года), на этом фоне высыпания оставались визуально без изменений. В день последней (седьмой) инфузии ИНФ вечером было зафиксировано повышение температуры до 39 °С, сопровождающееся ощущением озноба, в течение следующего дня температура тела — 37,4–37,8 °С. Такая температура сохранялась в течение 2 дней, после чего нормализовалась. В августе 2010 года пациентка поступила в стационар повторно в связи с выраженным обострением РА. При осмотре в области подмышечных впадин с переходом на боковые поверхности грудной клетки, а также в паховых областях симметрично определялись яркие очаги гиперпигментации по типу пятен с четкими границами, локально — гипертермия. Остальные кожные покровы и видимые слизистые чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

У пациентки была взята биопсия кожи и подкожно-жировой клетчатки в области высыпаний, проведено гистологическое исследование. Заключение: исследуемый материал представляет собой фрагмент местами дистрофически измененной волокнистой соединительной ткани с включениями мышечной ткани и единичных элементов жировой ткани. Отмечается наличие мелких тонкостенных кровеносных сосудов, отдельные из них с признаками умеренно выраженного продуктивного гистиолимфоцитарного васкулита. Пациентка была повторно проконсультирована дерматологами, подтвержден диагноз фиксированной токсидермии. После введения пульсовых доз глюкокортикоидов очаги поражения кожи в подмышечных и паховых областях побледнели и уменьшились, края пятен стали более размыты, локальная температура кожи снизилась до нормы.

Лечение ИНФ было прекращено и в дальнейшем не возобновлялось.



Рисунок 1



Рисунок 2

Пациентка наблюдалась в течение полугода, состояние кожных покровов оставалось без значительной динамики.

Обсуждение и обзор литературы

Спектр нежелательных явлений с вовлечением кожного покрова на фоне терапии ИНФ описан многими авторами [2]. Collamer A. N. и Battafarano D. F. описывают 207 случаев возникновения индуцированного ИНФ псориаза у пациентов с различными ревматическими болезнями (ревматоидный артрит, серонегативный спондилоартрит), а также болезнью Крона [3]. Другие примеры поражения кожи на фоне терапии ИНФ приводятся в работе Borrás-Blasco J. *et al.* [4], причем обращается внимание на их значительную частоту. По данным ряда авторов, среди больных РА, длительно получавших ингибиторы ФНО- α , дерматологические побочные эффекты встретились у 25%,

а у четверти этих пациентов они послужили причиной отмены терапии. Наиболее часто регистрировались зудящие сыпи, кожные инфекции и экзема. Гораздо реже описывался кожный васкулит. Этот феномен, как и возникновение псориаза, является, по-видимому, результатом *рассматриваемого ниже* развития аутоиммунных реакций в результате торможения нормальных функций регулирующих лимфоцитов. Заслуживает внимания также изучение переносимости комбинации лефлуномида и ИНФ, поскольку активный метаболит лефлуномида терифлуномид тормозит пролиферацию Т-лимфоцитов, которые играют ключевую роль в развитии воспаления [5]. По данным голландского регистра больных, получающих биологическую терапию, кожная сыпь являлась наиболее частым нежелательным эффектом в группе больных, получавших комбинацию лефлуномида и ИНФ [6]. Ряд других исследователей отмечают, что при применении указанной комбинации частота и спектр нежелательных эффектов не отличаются от известного для каждого из этих препаратов профиля переносимости [7].

Наиболее частым нежелательным явлением, встречающимся в реальной клинической практике, являются инфузионные реакции, возникающие во время введения препарата или в течение первых нескольких часов после инфузии [8]. К ним относятся озноб и повышение температуры тела (иногда до 40 °С), головная боль, кожная сыпь (у части больных с зудом), ощущение прилива крови к лицу и гиперемия лица, артралгия, боль в мышцах, артериаль-

ная гипертензия или гипотония, тошнота, рвота, отеки, головокружение, дисфагия, одышка, боль в животе или в пояснице, стеснение в груди или горле, бронхоспазм, отек Квинке. У некоторых пациентов падение АД достигало степени глубокого коллапса. В отдельных случаях клиническая картина соответствовала развивающемуся анафилактическому шоку. Значительная часть инфузионных побочных явлений в случаях нерезкой выраженности не требовала отмены лечения [9]. В нашем исследовании инфузионные реакции отмечались у 15 больных (11,1 % случаев), ни у одного из которых ИНФ не был отменен.

В процессе лечения ИНФ нередко наблюдается развитие инфекций, как правило, нетяжелых (носоглотки, придаточных пазух носа, мочевых путей) [10]. Описывались также более серьезные бактериальные заболевания: пневмония, эндокардит, сепсис, в том числе с летальными исходами [11–13]. Grijalva C. G. *et al.* показали, что лечение ИНФ у больных РА ассоциировано со значительно большим риском возникновения серьезных инфекционных осложнений по сравнению с этанерцептом (скорректированное отношение рисков [сОР]: 1,26 [95 % ДИ: 1,07–1,47]) или адалимумабом (сОР: 1,23 [95 % ДИ: 1,02–1,48]), в то время как между этанерцептом и адалимумабом значимых различий не выявлено [14].

В 2017 году Hongxing Liao *et al.* опубликовали результаты мета-анализа 12 статей, посвященного оценке частоты возникновения инфекционных осложнений у больных РА, получающих различные ингибиторы ФНО- α (ИНФ, адалимумаб, этанерцепт) [15]. В восьми исследованиях, включая три сравнительных исследования этанерцепта и ИНФ, одно — этанерцепта и адалимумаба и четыре — всех трех препаратов, сообщалось о повышении риска развития серьезных инфекций у больных, получавших ИНФ или адалимумаб по сравнению с больными, получавшими этанерцепт (отношение рисков (ОР): 0,63 [0,40–0,97]; $p = 0,04$). В шести исследованиях из 12 было

показано, что лечение этанерцептом сопряжено с меньшим риском развития туберкулезной инфекции по сравнению как с объединенной группой ИНФ и адалимумаба, так и с ИНФ отдельно (ОР: 0,19 [0,06–0,56]; $p = 0,003$). На фоне терапии ИНФ в нашем исследовании частота серьезных инфекций составляла 5,2 %, у всех пациентов препарат был отменен.

Туберкулез привлекает особое внимание среди инфекционных осложнений, тем более что на экспериментальных моделях показана защитная роль ФНО- α по отношению к этой инфекции [16]. Риск развития туберкулеза у больных РА при лечении антагонистами ФНО- α по сравнению с пациентами, не получающими этих препаратов, составляет 4,35–8,50 [17]. Существенно, что на фоне терапии этим препаратом частота туберкулеза заметно выше, чем заболеваемость другими тяжелыми инфекциями [18]. Поэтому до начала лечения ИНФ необходимо оценить риск развития туберкулеза у каждого пациента [19]. Все пациенты, включенные в наше исследование, перед назначением ИНФ проходили скрининг на выявление латентного туберкулеза (проба Манту или Диаскинтест у всех пациентов были отрицательными). Реактивации латентного туберкулеза в процессе лечения ИНФ у наших пациентов зарегистрировано не было.

При наличии признаков гепатита В использование ИНФ противопоказано [20]. Так, Pérez-Alvarez R. показал, что реактивация гепатита В произошла у 35 HbSAg-положительных пациентов, получавших ингибиторы ФНО- α , из 89 (39 %), что процент реактивации гепатита В у носителей HbSAg был в семь раз выше, чем у реконвалесцентов [21]. При этом процент реактивации был значительно ниже у пациентов, получавших профилактическую противовирусную терапию (23 против 62 %). Отдельно отмечалось, что по сравнению с этанерцептом ИНФ ассоциировался с более высокой частотой гепатотоксичности (около 5 % пациентов погибли в результате развившейся печеночной недостаточности).

Сходные данные получены другими исследователями [22]. Имеются сообщения о тяжелых обострениях гепатита В после применения ИНФ, вызвавших летальный исход [23]. В то же время существуют работы, иллюстрирующие безопасность применения ИНФ у HbSAg-негативных носителей anti-HBcor [24].

Представляют интерес также данные, касающиеся применения ИНФ у больных с гепатитом С. Maurizio Pompili *et al.* отмечает безопасность применения ингибиторов ФНО- α у этой группы больных, за исключением больных с циррозом печени, однако перед назначением генно-инженерной терапии пациенты должны быть обследованы гепатологом для решения вопроса о необходимости назначения противовирусной терапии [25].

Тяжелым осложнением терапии ИНФ может быть прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, которая представляет собой демиелинизирующее заболевание, ассоциированное с реактивацией вируса JC у иммунологически компрометированных пациентов [26, 27]. В клинике преобладают симптомы нарушения высших мозговых функций, очаговой корковой симптоматики (гемипарезы, нарушения зрения, афазия, дизартрия, дисфагия, расстройства чувствительности), расстройства зрения, гемипарезы. Течение заболевания прогрессирующее, несмотря на прекращение иммуносупрессивной терапии, заканчивается летальным исходом. Поэтому представляется целесообразным динамический мониторинг неврологического статуса у пациентов, получающих инфликсимаб. Случаев развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии в нашем исследовании зарегистрировано не было.

Таким образом, безопасность ИНФ в нашем исследовании была в основном удовлетворительная. Только у 19 пациентов (14,1 %) отмечались нежелательные эффекты, потребовавшие отмены ИНФ, среди серьезных нежелательных явлений наиболее часто встречались аллергические реакции (6,0 %) и инфекци-

онные осложнения (5,2%). Не было отмечено ни одного случая развития туберкулезной инфекции или онкологического заболевания.

Выводы

ИНФ остается одним из высокоэффективных современных биологических препаратов для лечения РА. Как показывают реальная клиническая практика и собственный опыт, в большинстве случаев переносимость этого препарата вполне удовлетворительная. В числе наиболее значимых нежелательных явлений наряду с аллергическими реакциями и инфекционными осложнениями следует отметить развитие дерматологических феноменов по типу токсидермии и вторичного кожного васкулита при повторных введениях препарата. В связи с этим перед назначением терапии следует информировать пациентов о рисках возникновения нежелательных эффектов и необходимости осмотра ревматологом перед каждым введением инфликсимаба.

Список литературы

- Лукина Г. В., Сигидин Я. А., Ччасова Н. В., Балабанова Р. М., Беленький А. Г. и соавт. Применение моноклональных антител к фактору некроза опухоли (Ремикейд) при ревматоидном артрите: предварительные результаты. Тер. архив, 2003, Т. 75, № 5, С. 9–12.
- Cozzani E, Larosa M, Parodi A. Skin manifestations associated with anti TNF- α therapy. *Clinical Dermatology*. 2013 April-June; 2 (2): 67–71. ISSN: 2282-4103.
- Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic Skin Lesions Induced by Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy: Clinical Features and Possible Immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Jun 25. [Epub ahead of print]
- Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, Casterá E. Adverse cutaneous reactions induced by TNF- α antagonist therapy. *South Med J*. 2009 Nov; 102 (11): 1133–40.
- Lodhi RL, Shubhini AS, Gaurav K et al. Pharmacology and toxicology of leflunomide. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapist*. Jan. 2012, Vol. 11, No. 1, 26–32.
- Van Riel P. Insights from Dutch DMARD and biological registries. In: *Rheumatoid arthritis: optimizing management through education*. Abstr. Book, 17–18 March 2007, Vienna, Austria; p. 16–17.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5.
- Лукина Г. В., Сигидин Я. А., Позднякова Е. С. и соавт. Инфликсимаб в Российской клинической практике. *Современная ревматология*, 2012, т. 6, № 3, с. 37–43.
- Сигидин Я. А., Лукина Г. В. Биологическая терапия в ревматологии. — 2-е изд., доп. М.: Практическая медицина, 2009. — с. 64.
- Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational Studies of Infections in Rheumatoid Arthritis: A Metaanalysis of Tumor Necrosis Factor Antagonists. *J Rheumatol*. 2010 Apr 1. [Epub ahead of print]
- Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, Watson KD, Lunt M; BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP; on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jul 31. [Epub ahead of print]
- Leombruno J. The challenges of quantifying the risk of serious infection with tumor necrosis factor antagonist therapy. *J Rheumatol*. 2010 May; 37 (5): 887–9.
- Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol*. 2010 May; 37 (5): 928–31. Epub 2010. Apr 1.
- Grijalva CG, Chen L, Delzell E et al. Initiation of tumor necrosis factor- α antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA*. 2011, Dec 7; 306 (21): 2331–9.
- Hongxing Liao, Zhixiong Zhong, Zhanliang Liu and Xuenong Zou. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: a meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2017; 20: 161–168.
- Kharbanda P, Dagaonkar R, Balakrishnan C, Udawadia ZF. Tumor necrosis factor- α blocker induced tuberculosis. *J Rheumatol*. 2010 Jul; 37 (7): 1542; author reply 1543.
- Girlanda S, Mantegani P, Baldissera E, Aiello P, Ratti M, Sabbadini MG, Fortis C. ELISPOT-IFN- γ assay instead of tuberculin skin test for detecting latent Mycobacterium tuberculosis infection in rheumatic patients candidate to anti-TNF- α treatment. *Clin Rheumatol*. 2010 Oct; 29 (10): 1135–41. Epub 2010. Jul 20.
- Reenaers C, Belaiche J, Louis E. Should patients under long-term anti-TNF therapies be followed for tuberculosis contamination? *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Aug; 16 (8): 1271–2.
- Malaviya AN, Kapoor S, Garg S, Rawat R. Recommended screening strategy for preventing tuberculosis flare in patients with inflammatory rheumatic diseases receiving tumor necrosis factor- α inhibitors in India — followup report. *J Rheumatol*. 2010 Jan; 37 (1): 209.
- Jansen TL. When rheumatology meets hepatology: are anti-TNFs safe in hepatitis B virus carriers? *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12: 103.
- Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, Retamozo S, Bové A, Bosch X, Sanchez-Tapias JM et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Nov; 90 (6): 359–71.
- Shunsuke Mori, Shigetoshi Fujiyama. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol*. 2015 Sep 28; 21 (36): 10274–10289.
- Carrroll MB, Forgiome MA. Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol*. 2010; 29: 1021–1029.
- Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, Sakellariou G, Caprioli M, Montecucco C, Sarzi-Puttini P. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun; 62 (6): 749–54.
- Maurizio Pompili, Marco Biolato, Luca Miele, Antonio Grieco. Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: A comprehensive literature review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 May; 11 (5): 558–564.
- Kumar D, Bouldin TW, Berger RG. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab the University of North Carolina at Chapel Hill. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (11): 3191–3195.
- Summut L, Wallis D, Holroyd C. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with infliximab. *J R Coll Physicians Edinb*. 2016 Sep; 46 (3): 163–165.

Для цитирования. Аронова Е. С., Лукина Г. В. Безопасность инфликсимаба в условиях реальной клинической практики // Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике». — 2019. — Т. 1. — 18 (393). — С. 39–43.



Роль физиотерапевтических факторов в улучшении периферической гемодинамики у больных ревматоидным артритом

Г. Н. Кошукова, д.м.н., проф. кафедры внутренней медицины № 2^{1,2}

¹ Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», г. Симферополь

² ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н. А. Семашко», г. Симферополь

Role of physiotherapeutic factors in improving peripheral hemodynamics in patients with rheumatoid arthritis

G. N. Koshukova

Medical academy n.a. S.I. Georgievsky of Crimean Federal University n.a. V.I. Vernadsky, Republican Clinical Hospital n.a. N. A. Semashko; Simferopol, Russia

Резюме

Обследовано 130 больных ревматоидным артритом, распределенных в группы сравнения по принципу применения физиотерапевтических методов лечения и плацебо-физиолечения. У больных ревматоидным артритом выявлено нарушение периферического кровотока преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра по сравнению с пациентами группы практически здоровых лиц до начала проведения терапии, степень которой зависела от длительности заболевания. Проводился сравнительный анализ основных реовазографических показателей больных ревматоидным артритом до и после лечения в параллельных группах с применением электросон-терапии, низкочастотной магнитотерапии, биорезонансной стимуляции и плацебо-физиолечения. Установлены достоверные отличия в показателях до и после завершения курса лечения в виде уменьшения асимметрии кровенаполнения конечностей при всех видах физиолечения, увеличения пульсового сосудистого кровенаполнения конечностей после применения электросон-терапии и биорезонансной стимуляции, снижения сосудистого тонуса после применения низкочастотной магнитотерапии. Курс проведения плацебо-физиолечения статистически значимых изменений не показал. Клинически значимых нежелательных явлений при проведении физиотерапевтических методов лечения не отмечено. Рекомендовано включение физических факторов в комплексное лечение ревматоидного артрита как на этапе стационарного лечения, так и на амбулаторном этапе с целью улучшения периферической гемодинамики и профилактики развития осложнений.

Ключевые слова: реовазография, ревматоидный артрит, лечение, физиотерапия.

Summary

130 rheumatoid arthritis patients (RA pts) were distributed in the comparative groups on the basis of used physiotherapy methods and placebo-physiotherapy. Violation of peripheral blood-flow mainly vessels of small and medium caliber mainly vessels of small and medium caliber in RA pts in comparison with group of practically healthy persons at baseline was detected, the severity of these abnormalities depended on duration of disease. The comparative analysis of basic rheovasographic indexes in RA pts before and after treatment in parallel groups treated with electrosleep-therapy, low-frequency magnetotherapy, bioresonant stimulation and placebo-physiotherapy was conducted. Significant differences in studied indexes after completed course of treatment such as diminishing of asymmetry of blood-filling in extremities at all types of physiotherapy, increasing of pulse vascular blood-filling of extremities after electrosleep-therapy and bioresonant stimulation, decrease of vascular tonus after application of low-frequency magnetotherapy were defined. Course of placebo-physiotherapy has not demonstrated statistically meaningful changes in rheovasographic indexes. Clinically significant adverse events during physiotherapy treatment were not detected. Conclusion: including of physiotherapy in the management of RA pts in term to improve peripheral hemodynamics and to prevent vascular complications can be recommended.

Key words: rheumatoid arthritis, rheovasography, treatment, physiotherapy.

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным из хронических воспалительных заболеваний суставов [1]. Связанная с ним функциональная недостаточность может приводить к значительному ограничению трудоспособности и социальной активности, снижая качество жизни больных [2]. Целым рядом исследований было установлено, что при ревматических заболеваниях происходят нарушения в системе кровообращения, особенно в ее терминальном звене, что в значительной степени обусловлено системным воспалением с поражением сосудистой

стенки. Характерный для РА хронический воспалительный процесс способен индуцировать развитие как васкулопатий, так и атеросклеротического поражения сосудов [3, 5].

Проблема ранней диагностики РА и своевременно начатого лечения в настоящее время особенно актуальна, поскольку появилась возможность с помощью современных методов лечения затормозить развитие заболевания при условии раннего начала терапии и соблюдения условий преемственности лечения [3, 7]. При проведении стационарного, поликлинического, санаторно-курортного этапов

лечения РА появляется возможность комплексного воздействия на различные звенья патогенеза РА, что позволяет улучшить результаты лечения и снизить частоту осложнений.

Несомненно, главенствующая роль в развитии заболевания принадлежит аутоиммунным процессам [2, 3]. Однако наряду с иммунным воспалением боль является одним из наиболее значимых симптомов РА, который способствует формированию порочного круга, так как вызывает мышечный спазм, обостряющий ощущение боли, что в свою очередь усиливает мышечное сокращение [2, 4]. С другой сторо-

ны, боль приводит к снижению двигательной активности, обездвиженности, мышечной слабости, атрофии мышц и в конечном итоге к инвалидизации пациентов, что особенно часто наблюдается при поражении коленных, тазобедренных суставов [1, 2, 4].

Также хорошо известно, что нарушение микроциркуляции — важное звено патогенеза ревматических заболеваний, а морфофункциональные преобразования в терминальном русле носят системный характер. Система гемодинамики характеризуется высокой интенсивностью и очень быстро отвечает неспецифической реакцией на различные функциональные и патологические процессы [5, 6].

Выбор режима лечения, в первую очередь болезнь-модифицирующей антиревматической терапии (БМАРТ), зависит от оценки прогноза [4, 7–9]. Для назначения рациональной фармакотерапии на различных этапах течения заболевания необходимо учитывать не только стадию и активность процесса, но и функциональный статус пациента. Хотя патогенетическая терапия действительно позволила существенно улучшить качество жизни, ближайший и отдаленный прогноз у многих пациентов, остается немало больных, у которых она недостаточно эффективна. К факторам, существенно ограничивающим ее возможности, относятся плохо прогнозируемая токсичность и (или) снижение эффективности в процессе длительного применения препаратов. Это диктует необходимость разработки новых подходов к патогенетической терапии с использованием дополнительных возможностей терапии воспалительных ревматических заболеваний [8, 9].

Одними из наиболее широко применяемых методов немедикаментозного лечения РА являются физические методы лечения [10–15]. В работах исследователей по изучению различных видов физиотерапии в лечении больных РА в основном проводилась оценка влияния отдельных физических факторов на клиническую симптоматику [16, 17], лабораторные показатели воспалительного процесса. В то же время остаются неизученными показатели, характеризующие влияние физических факторов на основные звенья патогенеза РА. Не отражена динамика

их изменений под влиянием проводимой терапии, что является недостатком и не позволяет в полной мере раскрыть механизм лечебного действия физических факторов, выработать показания к их использованию у больных РА.

Цель исследования

Проанализировать влияние отдельных физиотерапевтических факторов на периферическую гемодинамику у больных ревматоидным артритом в сравнении с применением плацебо-физиолечения.

Материал и методы исследования

Для достижения поставленной цели нами была набрана группа из 130 больных РА, находящихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница» (г. Симферополь). Диагноз верифицировался на основании классификационных критериев РА ACR / EULAR 2010/2014 [18, 19]. Проводились полное физикальное обследование, оценка суставного статуса, оценка болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), стандартные лабораторные исследования. В качестве базового метода градации активности применялся интегральный показатель активности РА — индекс DAS 28 (Disease Activity Score) на основании исследования 28 суставов в динамике [20]. Критериями включения являлись подписанное информированное согласие на участие в исследовании, возраст старше 18 лет, длительность РА не менее 6 месяцев, регулярный прием болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП) не менее 6 месяцев в стабильных дозах (10–20 мг в неделю в комбинации с фолиевой кислотой), отсутствие приема пероральных ГК, отсутствие сопутствующей клинически значимой патологии, что позволяло расценивать группу пациентов как однородную. Критериями исключения являлись заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации, общие противопоказания для применения физических факторов лечения. Контрольная группа была сформирована из здоровых доноров, сопоставимых с группой испытуемых по полу и возрасту (n = 30).

Случайным образом больные РА были разделены на четыре группы, сопоставимые по полу, возрасту, активности и длительности заболевания. Пациенты первой группы (n = 30) получали стандартную терапию РА и плацебо-физиолечение. Пациентам второй группы (n = 33) к стандартной схеме лечения РА была добавлена биорезонансная стимуляция (БРС) на область надпочечников и селезенки. В курс терапии пациентов третьей группы (n = 32) дополнительно включалась электросон-терапия. Пациенты четвертой группы (n = 35) дополнительно получали курс низкочастотной магнитотерапии на область пораженных суставов. Учитывались пациенты с 25 и 50%-ным улучшением этих показателей. С целью сравнения с нормативными показателями дополнительно набрана контрольная группа (n = 28) практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

С целью оценки периферического кровотока на момент поступления и по завершении курса лечения проводилась реовазография сосудов конечностей с последующим анализом полученных результатов. Реографические исследования проводились при помощи диагностического комплекса ReoCom Standard по методу интегральной биполярной реографии по методике М. И. Тищенко, предусматривающей фиксацию одной пары объединенных электродов в нижней трети обеих плечей, а другой — в нижней трети обеих голеней. Данная методика позволяет определить величину артериального притока и венозного оттока, а также характеризует и состояние сосудистой системы в исследуемом участке.

Биорезонансная стимуляция (БРС) проводилась при помощи локального воздействия аппаратом «БРС-2М», разработанным и выпускаемым днепропетровским НИОКБ «НЕС-СИ». Аппарат разрешен к применению в медицинской практике и серийному выпуску комитетом по новой медицинской технике при Минздраве Украины (протокол № 7 от 30.05.94). Воздействие проводилось паравертебрально и на зону проекции надпочечников и селезенки один раз в день. Первоначальное время проведения процедуры — по 2 минуты на каж-

Таблица
Сравнительная характеристика основных реографических показателей
у больных ревматоидным артритом и пациентов группы сравнения

| Реографические показатели | Больные РА (n = 101) | | Пациенты группы сравнения (n = 30) | |
|---|----------------------|----------------|------------------------------------|------------------|
| | Правая сторона | Левая сторона | Правая сторона | Левая сторона |
| Длительность анакроты, с | 0,113 ± 0,003 | 0,112 ± 0,002 | 0,112 ± 0,003 | 0,109 ± 0,003* |
| Время быстрого кровенаполнения, с | 0,031 ± 0,001 | 0,032 ± 0,001 | 0,031 ± 0,001 | 0,032 ± 0,001 |
| Время медленного кровенаполнения, с | 0,082 ± 0,003 | 0,081 ± 0,002 | 0,081 ± 0,003 | 0,076 ± 0,003 |
| Длительность катакроты, с | 0,700 ± 0,016 | 0,701 ± 0,016 | 0,691 ± 0,021 | 0,679 ± 0,030 |
| Амплитуда систолической волны, Ом | 0,046 ± 0,002 | 0,045 ± 0,002 | 0,061 ± 0,002* | 0,062 ± 0,002* |
| Коэффициент асимметрии | 33,340 ± 5,360 | 33,010 ± 5,370 | 9,330 ± 1,400** | 9,330 ± 1,400** |
| Амплитуда диастолической волны, Ом | 0,019 ± 0,001 | 0,018 ± 0,001 | 0,023 ± 0,001* | 0,022 ± 0,002* |
| Максимальная скорость кровенаполнения, Ом/с | 0,632 ± 0,026 | 0,623 ± 0,029 | 0,805 ± 0,042* | 0,826 ± 0,047* |
| Асимметрия кровенаполнения м., % | 43,430 ± 9,930 | 43,260 ± 9,930 | 12,660 ± 2,160** | 12,630 ± 2,160** |
| Средняя скорость медленного кровенаполнения, Ом/с | 0,354 ± 0,015 | 0,349 ± 0,016 | 0,452 ± 0,019 * | 0,460 ± 0,017* |
| Удельное кровенаполнение, % | 0,060 ± 0,001 | 0,055 ± 0,002 | 0,094 ± 0,025* | 0,067 ± 0,002* |
| Реографический систолический индекс | 0,468 ± 0,017 | 0,457 ± 0,019 | 0,610 ± 0,018** | 0,615 ± 0,023** |
| Межэласт. расстояние, см | 20,650 ± 0,280 | 20,640 ± 0,290 | 22,400 ± 0,330* | 22,370 ± 0,33* |

Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) в сравнении показателей больных РА и пациентов группы сравнения; ** — статистически значимые различия ($p < 0,001$) в сравнении показателей больных РА и пациентов группы сравнения.

дую зону с постепенным увеличением продолжительности до 16 минут суммарно в течение курсового лечения, продолжительность которого составляла 10–12 ежедневных процедур.

Электросон-терапия (ЭСТ) проводилась при помощи аппарата «ЭС-10–5 Электросон» путем воздействия на кору головного мозга импульсным током низкой частоты прямоугольной формы в непрерывном режиме работы. Колебания подводились к электродам маски, которая накладывалась на область глазниц и затылочную часть головы. Частота — 40 Гц, длительность процедуры — 30 минут, продолжительность курса — 10–12 ежедневных процедур.

Низкочастотная магнитотерапия (НЧМТ) осуществлялась путем поперечного воздействия на суставы пациента соленоидами от аппарата «Полус 101» со средней интенсивностью (2–3-я ступени), первые три процедуры — в непрерывном режиме, последующие — в импульсном с экспозицией 15–20 минут, на курс 10–12 процедур.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывались методом математической статистики с использованием сертифицированного компьютерного пакета обработки данных Statistica 6.0 для работы в среде Windows [21]. Определялись основные

статистические характеристики: среднее (M), ошибка среднего (m) и стандартное отклонение, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов проведенного реовазографического исследования больных РА до применения физических методов лечения показал статистически значимые отклонения некоторых показателей, отражающих признаки снижения пульсового кровенаполнения конечностей в исследуемой популяции больных РА. Так, выявлено достоверное снижение амплитуды систолической волны в сочетании с выраженным снижением реографического систолического индекса (табл. 1). Средние показатели амплитуды систолической волны свидетельствовали о наличии недостаточности артериального кровоснабжения у большинства больных РА (75,25%), причем у 46,53% пациентов отмечалась первая степень недостаточности кровоснабжения. В то же время у больных РА имело место вовлечение в патологический процесс артерий среднего калибра в виде нарушений процессов растяжимости их стенок, снижения скорости наполнения средних и мелких арте-

рий конечностей, повышения их тонуса, что подтверждалось различиями в длительности анакрот и снижением средней скорости медленного кровенаполнения. Коэффициент асимметрии, характеризующий разность амплитуд систолической волны на правых и левых конечностях, более чем в три раза превышал нормативные показатели, что ярко иллюстрировало включение сосудистого компонента в патогенетические процессы развития РА с развитием структурных нарушений стенки сосудов (см. табл.).

После завершения курса лечения проведен повторный анализ исследуемых показателей, который продемонстрировал выраженную положительную динамику у пациентов, получавших физиолечение. В группе пациентов, в курс лечения которых включалась плацебо-физиотерапия, достоверных отличий от предшествующих показателей не отмечалось. Во всех группах пациентов, в курс лечения которых включались физические методы лечения, никаких клинически значимых нежелательных явлений отмечено не было, что позволяет говорить о безопасности предложенных методов. У одного пациента второй группы во время проведения БРС однократно отмечено повышение АД до 160/100 мм рт. ст., кото-

рое нормализовалось самостоятельно в течение 60 минут после завершения процедуры и не потребовало применения дополнительной медикаментозной коррекции.

Наилучшие гемореологические результаты в виде усиления периферического кровенаполнения зарегистрированы у пациентов 2-й и 4-й групп после проведения БРС и НЧМТ, которые превосходили по значениям нормативные показатели амплитуды систолической волны и амплитуды диастолической волны, что подтверждало выраженное стимулирующее действие описанных методов лечения. После применения ЭСТ также отмечалось улучшение показателей, характеризующих периферическое кровообращение, однако полученные значения были несколько ниже, чем после применения БРС и НЧМТ, и были сравнимы с показателями пациентов контрольной группы (рис. 1).

Также был отмечен рост реографического систолического индекса (РСИ), который характеризовал степень увеличения пульсового прироста крови и косвенно подтверждал улучшение функционального состояния сосудистой стенки (рис. 2), что позволяло уменьшить степень недостаточности артериального кровоснабжения. С учетом нарушений у всех категорий больных РА независимо от длительности течения заболевания и степени активности процесса, указанные виды физиотерапии можно рекомендовать для включения в комплексное лечения РА как на стационарном, так и амбулаторном этапах лечения, однако при изначально выраженной недостаточности кровообращения конечностей более предпочтительными методами дополнительной терапии следует считать НЧМТ и БРС.

При обследовании больных РА выявлено значительное увеличение коэффициента асимметрии и асимметрии кровенаполнения, превышающее нормативные показатели в 3–4 раза. После проведенного лечения анализ динамических показателей коэффициентов асимметрии и процентных показателей асимметрии кровенаполнения, характеризующих разность амплитуд систолической волны на правых и левых конечностях, подтвердил выра-

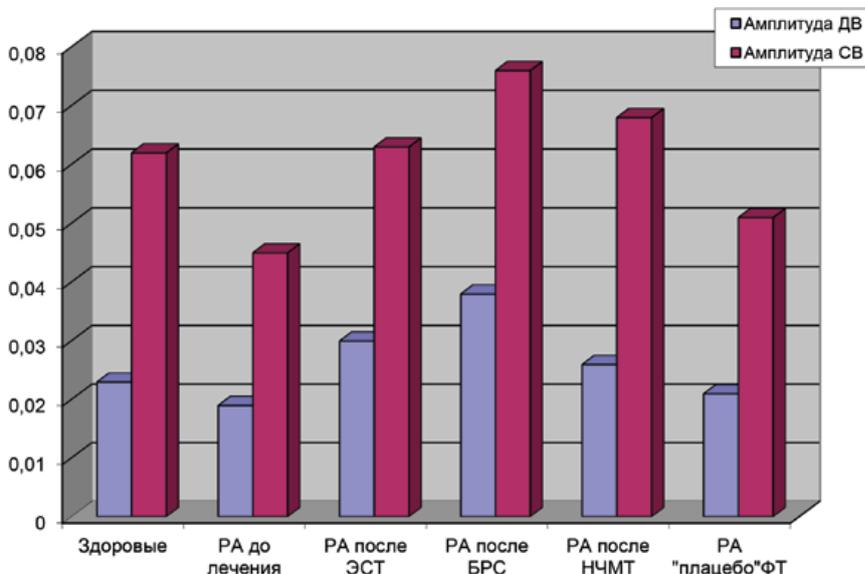


Рисунок 1. Сравнительные показатели амплитуды систолической и диастолической волн у здоровых лиц, больных РА до и после лечения с применением различных физических факторов и плацебо-физиолечения

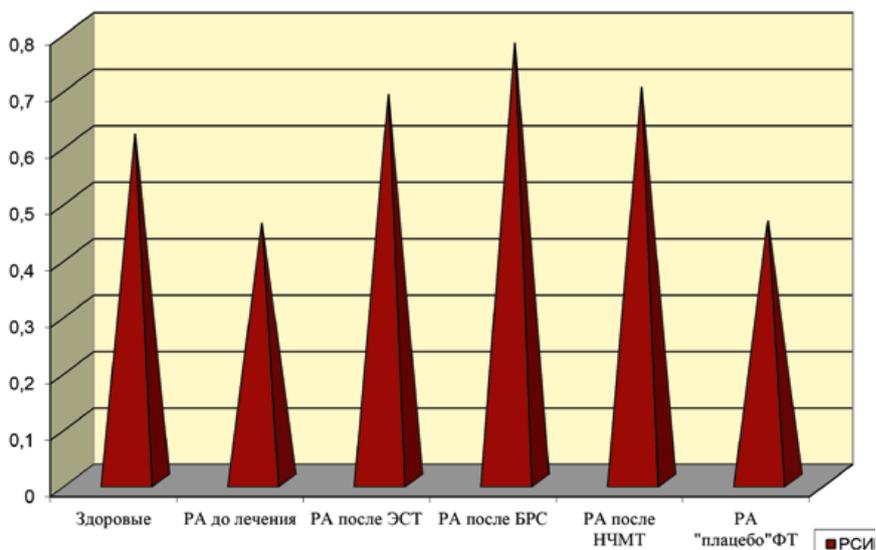


Рисунок 2. Сравнительные показатели РСИ у здоровых лиц, больных РА до и после лечения с применением различных физических факторов и плацебо-физиолечения

женный позитивный эффект (рис. 3) в виде нормализации показателей, сходных по значениям с показателями пациентов контрольной группы. Максимальный позитивный эффект отмечен после проведения ЭС-терапии, хотя статистически значимых различий в показателях пациентов 2-й, 3-й и 4-й групп не отмечалось. В группе пациентов, в курс лечения которых включалось применение плацебо-физиолечения, не выявлено никаких достоверных изменений указанных параметров (рис. 3) по сравнению с исходными результатами.

Приоритетным позитивным эффектом НЧМТ являлось сниже-

ние общего сосудистого тонуса как крупных, так и средних и мелких артерий, изменение площади артерий и уменьшение периферического сопротивления сосудов. Полученные результаты сопоставимы с литературными данными, указывающими на приоритетные механизмы лечебного действия НЧМТ, к которым относятся противоотечное действие, а также нормализация кровотока на уровне системы микроциркуляции. Полученные данные позволяют рекомендовать включение НЧМТ в комплексную терапию РА преимущественно у лиц с гипертонусом периферических сосудов.

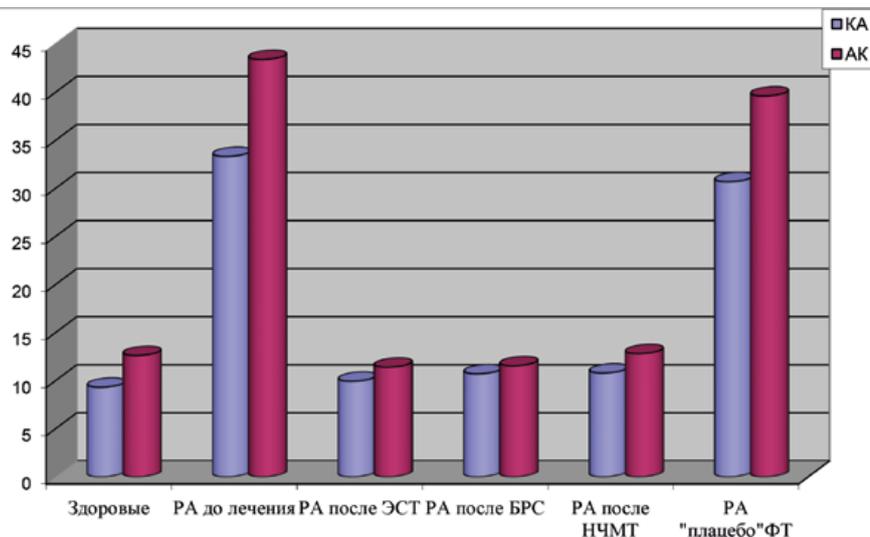


Рисунок 3. Сравнительные показатели коэффициента асимметрии (КА) и асимметрии кровенаполнения (АК) у здоровых лиц, больных РА до и после лечения с применением различных физических факторов и плацебо-физиолечения

Анализ клинических показателей показал, что за время наблюдения произошло уменьшение в среднем в 2,0–2,5 раза следующих субъективных параметров РА: длительности утренней скованности, общей оценки активности заболевания и суммарной оценки боли пациентом. Эти данные совпадают с результатами объективного контроля: уменьшением числа болезненных и припухших суставов, общей оценки активности болезни врачом, индекса активности DAS. Это можно объяснить тем, что улучшение микроциркуляторного кровотока повышает эффективность противовоспалительной терапии.

Таким образом, выявлен положительный эффект воздействия преформированными физическими факторами у больных РА, имеющих различную тяжесть нарушения периферической гемодинамики, в виде улучшения пульсового кровенаполнения сосудов, уменьшения асимметрии кровенаполнения, снижения сосудистого тонуса. Перечисленные выше изменения характеризуют усиление микроциркуляции, улучшение трофики тканей, что благодаря нормализации функционального состояния сосудистой стенки способствует предупреждению прогрессирования суставного процесса, развития деструктивного артрита, а также внесуставных

проявлений и осложнений РА. Наряду с этим не было отмечено значимых нежелательных явлений как во время проведения физиолечения, так и после его завершения, что позволяет расценивать использованные физиотерапевтические методы как весьма эффективные и безопасные и рекомендовать их включение в комплексную терапию РА на амбулаторном этапе лечения. Таким образом, с учетом терапевтической эффективности примененных методик, независимо от ведущего механизма физического фактора, можно сделать заключение о важном клиническом значении включения физиотерапевтических методов, влияющих на периферическую гемодинамику, в программу лечебных мероприятий при РА для повышения качества и безопасности терапии этого заболевания.

Список литературы

1. Балабанова Р. М., Эрдес Ш. Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. // Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 120–124.
2. Зинчук И. Ю., Амирджанова В. Н. Социальное бремя ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (3): 331–335.
3. Anic B., Maver M. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatizm*. 2014; 61 (2): 19–23.
4. Олюнин Ю. А. Ревматоидный артрит. Основной симптом и симптоматическая терапия. *Современная ревматология*. 2014; (4): 54–59.
5. Насонов Е. Л., Фирсов Н. Н., Коротаев Т. В., и др. Проблема изменения реологических свойств крови при ревматических заболе-

ваниях. Тез. мат. междунар. конфер. «Гемореология и микроциркуляция», Ярославль, 2003; 27–29, 72.

6. Кулова Л. А., Бурдули Л. М. Влияние внутривенной лазерной терапии на функцию эндотелия и состояние микроциркуляции у больных ревматоидным артритом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2014; 91 (3): 9–12.
7. Burmester GR, Popr JE Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017; 389: 2338–48.
8. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 3–15.
9. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1–26.
10. Brauer S. Management of rheumatoid arthritis. *Journal of Physiotherapy*. 2010; 56 (1): 64.
11. Мирютова Н. Ф., Левицкий Е. Ф. Физиологическая и лечебная значимость так называемых слабых воздействий физиотерапии. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. М: «Медицина». 2003; 1: 21–25.
12. Насонова В. А., Павлов В. П., Павленко Т. М. и др. Особенности восстановительного лечения больных ревматологического профиля // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. — М.: Медицина. 2003; 3: 32–35.
13. Физиотерапия: национальное руководство / под ред. Пономаренко Г. Н. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 864с.
14. Заводчиков А. А., Красивина И. Г., Носкова А. С. и соавт. Гемодинамические факторы эффективности физических тренировок у больных ревматоидным артритом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007; 6 (4): 63–66.
15. Старокожко Л. Е. с соавт. Лечебно-профилактические технологии для сохранения и восстановления здоровья детей. *Ставропольская государственная медицинская академия*. 2007; 199–207.
16. Андриенко А. В., Бубликов Д. С., Кулишова Т. В., Каркавина А. Н. Новые горизонты восстановительного лечения больных ревматоидным артритом путем электрофореза пентоксифиллина. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; (5).
17. Гейниц А. В., Вайнштейн К. А. Реанимация интереса к транскраниальной электротерапии (транскраниальной электростимуляции). *Обзор литературы // Лазерная медицина*. 2004; 8 (1–2): 59–63.
18. Aletaha D. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // *D. Aletaha, T. Neogi, A. J. Silman et al. // Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; 69: 1580–1588.
19. Smolen J. S. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update // *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 492–509.
20. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice [Электронный ресурс]. — URL: rheumatology.org.
21. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. М.: Медиасфера, 2002: 312.

Для цитирования. Кошукова Г. Н. Роль физиотерапевтических факторов в улучшении периферической гемодинамики у больных ревматоидным артритом // *Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике»*. — 2019. — Т. 1. — 18 (393). — С. 44–48.



Современный подход к диагностике идиопатического лобулярного панникулита

О. Н. Егорова, к.м.н.¹

Б. С. Белов, д.м.н.¹

С. Г. Раденска-Лоповок, д.м.н., проф.²



О. Н. Егорова



Б. С. Белов



С. Г. Раденска-Лоповок

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», г. Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Modern approach to diagnosis of idiopathic lobular panniculitis (Weber-Christian disease)

O. N. Egorova, B. S. Belov, S. G. Radenska-Lopovok

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

Идиопатический лобулярный панникулит (син.: панникулит Вебера-Крисчена и т.д.) является наименее изученным заболеванием из группы системных поражений соединительной ткани и характеризуется системным поражением подкожной жировой клетчатки. Проведенное обследование 67 больных (9 мужчин и 58 женщин в возрасте от 20 до 76 лет) с верифицированным диагнозом ИЛП позволило выделить основные клинико-лабораторные признаки ИЛП.

Ключевые слова: идиопатический лобулярный панникулит, клинико-диагностические признаки, лечение.

Summary

Idiopathic lobular panniculitis (ILP or Weber-Christian disease) is the least studied disease in the group of systemic connective tissue lesions and is characterized by systemic lesions of subcutaneous fat. The examination of 67 patients (9 men and 58 women aged 20 to 76 years) with a verified diagnosis of ILP allowed to identify the main clinical and laboratory signs of ILP.

Key words: idiopathic lobular panniculitis, clinical diagnostic signs, treatment.

Ярким представителем лобулярного панникулита является идиопатический лобулярный панникулит (ИЛП) — редкое малоизученное системное рецидивирующее заболевание, поражающее не только ПЖК, но и жировую ткань внутренних органов. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра ИЛП относится к системным поражениям соединительной ткани (М 35.6). ИЛП чаще заболевают женщины в возрасте 20–50 лет.

Несмотря на длительный период изучения, до сих пор нет единой концепции этиологии и патогенеза этой болезни. Предполагают иммунопатологическую природу заболевания, провоцирующими факторами которого могут быть травма, нарушения жирового обмена и эндокринной системы, поражение печени и поджелудочной железы, влияние препаратов брома, йода [1, 2].

В отечественной литературе ИЛП впервые описан Ю. В. Постновым и Л. Н. Николаевой в 1961 году. Наибольшее число наблюдений (60 больных) в нашей стране принадлежит Е. В. Вербенко, которая выделила основные клинические формы заболевания: узловатую, бляшечную и инфильтративную [3]. В настоящее время мезентериальный панникулит расценивают как системную (мезентериальную) форму (Мф) ИЛП [4]. В последние годы описано около 230 случаев ИЛП в мировой литературе [4–8] и 75 — в отечественной [3, 9, 10].

Изменения лабораторных показателей при ИЛП носят неспецифический характер, отражая наличие и выраженность воспалительного процесса.

Диагноз ИЛП базируется на характерной клинической картине и данных гистологического исследования биоптата узла (признаки долькового Пн).

Несмотря на то что ИЛП относится к системным поражениям соединительной ткани, в литературе практически отсутствуют данные о диагностической значимости клинических и лабораторных данных.

Цель исследования: оценить клинические и лабораторные показатели ИЛП в современной ревматологической клинике.

Материалы и методы

Обследовано 67 больных с верифицированным диагнозом ИЛП, наблюдавшихся в НИИР им. В. А. Насоновой с 2007 по 2017 год. В исследование включено 9 мужчин и 58 женщин в возрасте от 20 до 76 лет с медианой длительности заболевания 78,91 [48; 540] мес. (см. табл.).

На момент обращения в НИИР им. В. А. Насоновой диагноз ИЛП установлен только у 16 больных (23,88%). У каждого четвертого пациента был иной направительный диагноз: УЭ (32,00%), ревматическое заболевание (15,10%), включая системную красную волчанку (3,00%), ревматоидный артрит (4,50%) и системную склеродермию (7,50%), а также гнойное заболевание ПЖК (10,60%), онкозаболевание (4,50%), атерома (9,00%) и неуточненный панникулит (4,50%).



Рисунок. Формы ИЛП и стадии узла: А — узловая форма с III стадией; Б — бляшечная форма с I стадией; В — инфильтративная форма со II стадией; Г — мезентериальная форма со II стадией

В исследование не включали больных с туберкулезной инфекцией, гематологическими и онкологическими заболеваниями, беременных и кормящих грудью женщин. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В. А. Насоновой. Для всех участников получено информированное согласие.

Все пациенты обследованы по разработанному нами диагностическому алгоритму [11]: при характеристике поражения кожи оценивали количество, размер пораженных участков, распространенность и окраску уплотнений, а также интенсивность болезненности при пальпации, которую определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя. Стадию узла идентифицировали по цвету уплотнения: 0 — нет высыпаний, I — дебют (бледно-розовый или розовый) (рис. Б), II — развернутая стадия (красный или багрово-красный) (рис. В, Г) и III — разрешение (синушного цвета и [или] обычная окраска кожи, подкожное уплотнение) (рис. А). Площадь поражения ПЖК оценивали методом ладони, где ладонь исследователя использовалась как единица измерения площади воспаления [12].

Помимо общеклинического исследования, определяли сывороточную концентрацию α -1-антитрипсина, амилазы, липазы, ферритина, креатинфосфокиназы, интерлейкиновый статус, проводили КТ органов грудной клетки, иммунологическое обследование и патоморфологическое исследование кожного биоптата из области узла [11].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft, США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ дебюта заболевания в зависимости от возраста выявил значимое преобладание в исследуемой группе больных старше 35 лет над более молодыми пациентами (67,20 и 32,83 % соответственно; $p < 0,0001$). Заболевание встречалось во всех возрастных группах, но более половины случаев (57%) приходилось на наиболее трудоспособный возраст (45–60 лет).

ИЛП начинался с появления уплотнений различной локализации в количестве от 3 до 35 у 27 больных (40,29%), уплотнений и повышения температуры от 37,3 до 39,0 °C у 16 (23,88%), болей в животе — у 11 (16,41%) и полиартралгий — у 2 (2,98%). Ни у одного пациента не зафиксированы узлы на лице!

Клинические проявления позволили выделить четыре формы ИЛП (см. табл.): узловатую ($n = 30$) (рис. А), бляшечную ($n = 10$) (рис. Б), инфильтративную ($n = 15$) (рис. В) и мезентериальную ($n = 12$) (рис. Г). На нашем материале мы наблюдали все формы заболевания, ранее описанные другими исследователями [3, 4, 7, 9]. В дальнейшем у 31 больного (46,26%) выявлено сочетание или переход одной формы в другую, то есть смешанный характер заболевания.

В нашем исследовании преобладали пациенты с хроническим течением. При остром течение заболевания преимущественно определялись бляшечная и мезентериальная формы (в 40,0 и 33,3% соответственно).

Наличие уплотнений зафиксировано у 62 больных (92,53%). У 5 пациентов (7,46%) с Мф заболевание протекало без поражения кожи и ПЖК. Дебют уплотнений (I стадия) отмечен у 6 наблюдаемых (8,95%, рис. Б), II стадия — зрелый узел у 25 (37,31%, рис. В, Г) и стадия разрешения (III стадия) — у 31 больного (46,26%, рис. А). Наименьшая медиана длительности заболевания выявлена при I стадии (7 [3,0; 84,0] мес.) и максимальная — при III стадии (36,0 [11,0; 84,0] мес.) узла.

У 24 пациентов (35,82%) в процессе развития заболевания отмечено сочетание стадий. У 16 пациентов (23,88%) уплотнения были незначительно болезненными (ВАШ боли ≤ 40 мм), что соответствовало III стадии узла. У 29 больных (43,28%) зафиксирована выраженная боль (ВАШ боли ≥ 70 мм), которая при II стадии узла наблюдалась в 100% случаев ($r = 0,48$; $p < 0,05$). Медиана диаметра узла составила 6,62 [4,5; 32] см.

Суммарная площадь поражения, оцениваемая методом ладони, коррелировала с болезненностью по ВАШ ($r = 0,46$; $p < 0,05$), количеством уплотнений ($r = 0,33$; $p < 0,05$) и со II стадией узла ($r = 0,33$; $p < 0,05$). Уплотнения локализовались преимущественно на бедрах (71,64%; $p < 0,0001$) и в половине случаев на плечах, чаще на передней (82,08%) и латеральной (70,14%) поверхностях. У 53 больных (79,10%; $p < 0,0001$) уплотнения носили симметричный характер. У 16 пациентов (23,88%) наблюдался распространенный характер уплотнений на верхних, нижних конечностях и туловище. В 79,10% случаев ($p < 0,001$) выявлен симптом блядца и в 35,82% — рубцовые изменения.

Наряду с поражением кожи и ПЖК 51 пациент (76,11%; $p < 0,001$) предъявлял жалобы на слабость и 48 (71,64%; $p = 0,0001$) — на повышение температуры до фебрильных цифр (см. табл.).

Увеличение температуры тела зафиксировано при II (20 больных, 41,67%) и III (19 больных, 39,58%) стадиях узла. Анализ материала выявил соотношение повышения температуры с медианой количества узлов 6,0 [3,0; 10,0] ($r = 0,68$; $p < 0,05$) и болезненностью по ВАШ 58,02 ± 32,88 см ($p < 0,07$).

У 31 больного (46,26%) отмечен суставной синдром, который в 90,32% случаев ($p < 0,0001$) характеризовался полиартралгиями и только в 9,67% (у 3 больных) — артритом коленных и (или) голеностопных суставов. Ассиметричное поражение суставов зафиксировано у 21 (67,74%) пациента ($p < 0,001$), симметричное — у 10 (32,25%). У 24 больных (77,41%, $p < 0,001$) в воспалительный процесс вовлекались коленные суставы и у 15 (48,38%) — плечевые суставы. Каких-либо значимых ассоциаций поражения суставов с длительностью заболевания, степенью воспалительной активности и характером проводимой терапии на момент включения в исследование не выявлено.

У 17 больных (25,37%) выявлен синдром раздражения кишечника (табл. 2). Он характеризовался болями в околопупочной области в 100% случаях, метеоризмом у 14 больных (82,35%), тошнотой — у 10 (58,82%) и диареей более трех раз в день — у 8 (47,05%). Длительность поражения кишечника в среднем составила 12,37 ± 6,72 недели. 22 пациента (32,83%) предъявляли жалобы на миалгии, 8 — на зуд кожи, 7 — на повышение потливости, 5 — на озноб, 4 — на кашель, 2 — на головную боль, 2 — на нарушение сна и 5 — на снижение остроты памяти.

По данным общего анализа крови, сдвиг лейкоцитарной формулы влево не выявлен. У 41 больного отмечено значимое повышение СОЭ ($p < 0,01$), у 48 — уровня СРБ ($p < 0,0001$). Средний показатель СОЭ составил 24,04 ± 16,33 мм/ч и имел максимальное значение во II стадии узла (29,12 ± 15,97 мм/ч) (см. табл.). СОЭ коррелировала с болезненностью по ВАШ ($r = 0,29$; $p < 0,05$), площадью поражения ($r = 0,50$; $p < 0,05$), повышением температуры ($r = 0,68$; $p < 0,05$) и уровнем СРБ ($r = 0,68$; $p < 0,05$) (см. табл.). Последний показатель в шесть раз [1; 46] превышал нормальные значения у 48 больных.

Таблица
Клиническая и лабораторная характеристики
больных ИАП ($n = 67$)

| Показатели | Абсолютное число | Процент |
|---|----------------------------|---|
| Пол: • мужчины • женщины | 9 58 | 13,43 86,56 |
| Возраст на момент обследования, лет, М ± δ | 47,96 ± 14,61 | — |
| Возраст начала заболевания, лет, М ± δ | 43,03 ± 14,56 | — |
| Длительность заболевания, Ме [25; 75 перцентиль] | 78,91 [48; 540] | — |
| • до 6 месяцев | 14 | 20,89 |
| • от 6 месяцев до 1 года | 13 | 19,40 |
| • 1–5 лет | 20 | 29,85 |
| • 5–10 лет | 11 | 16,41 |
| • более 10 лет | 9 | 13,43 |
| Характер течения: • острое • подострое • хроническое | 11 15 41 | 16,41 22,38 61,19 |
| Форма: • узловатая • блящечная • инфильтративная • мезентериальная • переход одной стадии в другую | 30 10 15 12 31 | 44,77 14,92 22,38 17,91 46,26 |
| Лихорадка > 37 °С Температура тела, М ± δ | 48 37,8 ± 0,9 | 71,64 — |
| Синдром раздраженного кишечника | 17 | 25,37 |
| Суставный синдром | 31 | 46,26 |
| Повышение СОЭ СОЭ, М ± δ, мм/ч (по Вестергрену) | 41 29,04 ± 16,33 | 61,19 — |
| СРБ > 5,0 мг/л СРБ, мг/л, Ме [25; 75 перцентиль] | 48 10,60 [4,40; 42,00] | 71,64 — |
| Лептин > 11,8 мг/мл Лептин, мг/мл, Ме [25; 75 перцентиль] | 35 12,80 [0,0; 32,90] | 52,23 — |
| ФНО-α > 8,21 пг/мл, ФНО-α, пг/мл, Ме [25; 75 перцентиль] | 27 6,2 [0,0; 12,0] | 40,29 — |

Концентрация СРБ коррелировала с болезненностью по ВАШ ($r = 0,46$; $p < 0,05$), площадью поражения ($r = 0,57$; $p < 0,05$), II стадией узла ($r = 0,41$; $p < 0,05$) и концентрацией ФНО-α ($r = 0,32$; $p < 0,05$). Повышение последнего показателя имело прямую корреляцию со II стадией узла ($r = 0,41$; $p < 0,05$) и уровнем лептина ($r = 0,28$; $p < 0,05$), и обратную — с количеством узлов ($r = -0,24$; $p < 0,05$). Уровень лептина был повышен у 35 больных (52,23%) (см. табл.), имел прямую корреляцию с площадью поражения ($r = 0,31$; $p < 0,05$), концентрацией СРБ ($r = 0,36$; $p < 0,05$) и обратную — с количеством узлов ($r = -0,33$; $p < 0,05$). Других патологически измененных лабораторных показателей не выявлено.

Пяти больным без поражения кожи и ПЖК с ИЛП была проведена позитронно-эмиссионная томография, аномальных зон поглощения в мезентериуме не выявлено.

Патоморфологическое исследование биоптата кожи и ПЖК проведено у 65 больных (97,01%). Биопсия жировой клетчатки пред- и забрюшинной областей проведена

у 3 из 5 больных без поражения кожи и ПЖК, у остальных пациентов биопсия не проводилась в связи с трудностью доступа. Во всех случаях отвергнут онкологический процесс и подтверждено наличие ИЛП (в области гиподермы выявлены диффузная лейко-лимфоцитарная инфильтрация, единичные многоядерные клетки, очаги некроза и пролиферация липоцитов).

Терапию проводили в зависимости от клинических проявлений, формы, лабораторных показателей воспалительной активности болезни с учетом предшествующего лечения. ГК в средней дозе $13,04 \pm 9,34$ мг/сут. принимали 46 больных (68,65%). Цитотоксики, преимущественно микофенолата мофетил и циклофосфамид, получали 24 пациента. Гидроксихлорохин назначали в половине случаев, в том числе 26 больным (76,47%) с узловой, 2 (7,69%) — с инфильтративной, 1 (3,84%) — мезентериальной и 4 (15,38) — с сочетанной формой. У 7 больных (10,44) с мезентериальной формой проводилась терапия сульфаниламидами. Терапевтический эффект отмечен в 62,68% случаев и проявлялся улучшением общего самочувствия, уменьшением площади поражения, болезненности по ВАШ и длительности регресса узла. Отсутствие эффекта и ухудшение состояния выявлены у 12 больных (17,91%), что потребовало изменения схемы лечения.

Обсуждение

Современное ведение больных ИЛП основано на ранней диагностике и активном лечении. В течение 10-летнего исследования с применением высокотехнологичных методик мы смогли подтвердить диагноз ИЛП у 67 из 687 больных с панникулитами. За аналогичный период времени (с 1965 по 1975 год) Е. В. Вербенко диагностировала панникулит Вебера-Крисчена у 60 пациентов [3], что подтверждает орфанность и наличие данной патологии.

В нашем материале диагноз ИЛП был подтвержден на догоспитальном этапе только у 16 больных (23,88%). У каждого второго пациента в качестве направительного диагноза в НИИР им. В. А. Насоновой фигурировала УЭ, что в определенной степени может быть объяснено общностью клинической картины этих заболеваний, особенно на начальной стадии. Полученные результаты подтверждают актуальность и значимость изучаемой проблемы.

В нашей работе, как и в ряде других [2, 3, 5, 7, 9, 10], выявлено преобладание женщин; при этом пик заболеваемости приходился на наиболее трудоспособный возраст (45–60 лет).

Проведенное исследование позволило констатировать, что ИЛП — хроническое рецидивирующее заболевание. Наибольшее количество пациентов (61,1%) имели хроническое течение заболевания, к такому выводу пришли и другие исследователи [2, 3, 5, 9, 11].

Анализ полученных данных показал, что для ИЛП характерны четыре формы: узловая, бляшечная, инфильтративная и мезентериальная. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [3, 4, 6, 8, 9].

Типичным проявлением ИЛП были узлы (95,53%) и лихорадка (71,64%). Суставной синдром у наших больных преимущественно характеризовался полиартралгиями и очень редко артритом коленных и (или) голеностопных суставов.

Анализ проведенного исследования позволил выделить основные клинико-лабораторные признаки ИЛП:

- пик заболевания приходится на наиболее трудоспособный возраст (45–60 лет);
- заболевание дебютирует с болезненных уплотнений различной локализации, кроме лица, и повышением температурной реакции организма;
- показатели воспалительной активности (СОЭ, СРБ, ФНО-α и лептин) коррелировали с площадью поражения, болезненностью по ВАШ уплотнения и повышением температуры.

Таким образом, представленные результаты продемонстрировали нозологическую самостоятельность ИЛП. Выявленный ряд корреляций клинических и лабораторных показателей активности процесса подтверждает принадлежность ИЛП к системным воспалительным заболеваниям соединительной ткани. Очевидна необходимость расширения знаний об этой патологии среди врачей и проведения дальнейших исследований с целью своевременной диагностики и поиска наиболее эффективных методов лечения ИЛП.

Список литературы

1. Ter Poorten M. C., Thiers B. H. Panniculitis. *Dermatol clinics* 2002; 20 (3): 421–433.
2. Wick M. R. Panniculitis: a summary. *Semin Diagn Pathol* 2017; 34 (3): 261–272.
3. Вербенко Е. В., Беленький Г. Б. У клинико-морфологической характеристике болезни Вебера-Крисчена. *Вест. дермат. и венер.* 1971; 2: 14–19.
4. Metha R, Gahlot GP, Das P et al. Sclerosing mesenteric panniculitis in a young patient: common cause of diagnostic dilemma and treatment refractoriness. *Acta Gastroenterol Belg* 2016; 79 (2): 254–256.
5. Diaz Cascajo C, Borghi S, Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. *Am. J. Dermatol* 2000; 22: 530–49.
6. Mavrikakis I, Georgiadis T, Fragiadaki K, Sfikakis PP. Orbital lobular panniculitis in Weber-Christian disease: sustained response to anti-TNF treatment and review of the literature. *Survey Ophthalmol* 2010; 55 (6): 584–589.
7. Hinata M., Someya T, Yoshizaki H, et al. Successful treatment of steroid-resistant Weber-Christian disease with biliary ductopenia using cyclosporin A. *Rheumat.* 2005; 44 (6): 821–823.
8. Iwasaki T., Hamano T., Ogata A. et al. Successful treatment of a patient with febrile, lobular panniculitis (Weber-Christian disease) with oral cyclosporin A: implications for pathogenesis and therapy. *Intern Med* 1999; 38 (7): 612–61.
9. Ахмеров С. Ф., Нуриахметова Т. Ю., Абдракипов Р. З. с соавт. Длительное наблюдение пациентки с панникулитом Вебера-Крисчена. *Совр. ревм.* 2017; 11 (2): 57–59.
10. Белоглазов В. А., Петров А. В., Шадура Д. В. с соавт. Панникулит Крисчена-Вебера (разбор клинического случая). *Крымск. терапев. журн.* 2014; 2: 154–157.
11. Егорова О. Н., Белов Б. С., Раденска-Лоповок С. Г. с соавт. К проблеме дифференциальной диагностики панникулитов. *Врач.* 2014; 11: 14–19.
12. Мурадян Р. И., Панченков Н. Р. *Экстренная помощь при ожогах.* Медицина, Москва, 1983; 63–64.





XXI КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ 26-27/09/2019

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ОТЕЛЬ «КРАУН ПЛАЗА САНКТ-ПЕТЕРБУРГ АЭРОПОРТ»

к 95-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки
РФ профессора В.С. Лобзина

ТЕМАТИКА ЗАСЕДАНИЙ

- Миастения и нервно-мышечные болезни
- Нейроинфекции
- Вопросы психоневрологии. Неврозы и астенические состояния
- Инновации в диагностике и лечении церебральных и спинальных инсультов
- Нейровизуализация. Проблемы и перспективы
- Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы
- Паркинсонизм и паркинсонические синдромы
- Сосудистые и дегенеративные деменции
- Проблема боли
- Эпилепсия
- Тики и нарушения сна
- Соматоневрология
- Нейрореабилитация
- Гериатрия

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения РФ
 - Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
 - Отделение медицинских наук РАН
 - Всероссийское общество неврологов
 - Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга
 - Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
 - Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
 - Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
 - ОО «Человек и его здоровье»
- Технический организатор: ООО «Ай Си Эс»

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

- | | |
|---------------------------|---|
| ДО 15 АПРЕЛЯ 2019 | ПРИЕМ ЗАЯВОК НА ДОКЛАДЫ |
| ДО 15 МАЯ 2019 | ПРИЕМ ТЕЗИСОВ |
| ДО 15 АВГУСТА 2019 | ГАРАНТИРОВАННОЕ БРОНИРОВАНИЕ ПРОЖИВАНИЯ В ОТЕЛЕ |

В КАЧЕСТВЕ ПРИГЛАШЕННЫХ ЛЕКТОРОВ ВЫСТУПАТ ВЕДУЩИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ И ЗАРУБЕЖНЫЕ ЭКСПЕРТЫ В РАЗНЫХ ОБЛАСТЯХ НЕВРОЛОГИИ



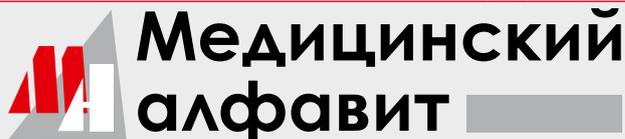
ЧЕЛОВЕК
И ЕГО ЗДОРОВЬЕ

Подробная информация на сайте: www.congress-ph.ru



INTERNATIONAL
CONGRESS
SERVICE

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2019 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- «Медицинский алфавит». Серия «**Стоматология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная лаборатория**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Эпидемиология и гигиена**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Больница**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Неотложная медицина**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Диагностика и онкотерапия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная поликлиника**» — 2 выпуска в год (800 руб в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Кардиология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Практическая гастроэнтерология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Неврология и психиатрия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная гинекология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная функциональная диагностика**» — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Артериальная гипертензия**» — 2 выпуска в год (800 руб в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Дерматология**» — 2 выпуска в год (800 руб в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Ревматология в общей врачебной практике**» — 2 выпуска в год (800 руб в год)
- Спецвыпуск:** «Эндокринология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

| | |
|-----------|---|
| Извещение | ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 3010181040000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год (наименование платежа) |
| | Кассир Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____ |
| Квитанция | ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 3010181040000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год (наименование платежа) |
| | Кассир Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____ |

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через онлайн-банки издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ДНИ РЕВМАТОЛОГИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ 23-24 СЕНТЯБРЯ 2019

Отель "Краун Плаза Санкт-Петербург Аэропорт" (Санкт-Петербург, ул. Стартовая, д. 6А)

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА

- Правительство Санкт-Петербурга
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Ассоциация ревматологов России
- Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
- Научно исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой
- Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
- Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова
- Санкт-Петербургский медико-социальный институт
- Региональная общественная ассоциация «Врачи Санкт-Петербурга»
- Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье»



ПРИ УЧАСТИИ

- Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова
- Клинической ревматологической больницы №25
- Ленинградской областной клинической больницы

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

- Проблемы коморбидности и мультиморбидности в ревматологии
- Эпидемиология ревматических заболеваний в Российской Федерации
- Особенности поражения сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, эндокринологических органов и мочеполовой системы при ревматологических заболеваниях
- Неврологические аспекты в ревматологии
- Проблемы дерматологии в практике ревматолога
- Актуальные проблемы ревматологии в педиатрии
- Новые методы диагностики ревматических заболеваний
- Современные подходы к терапии ревматических заболеваний
- Современная ортопедия в ревматологии
- Реабилитация ревматических заболеваний
- Профилактика ревматических заболеваний



ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 677 3116
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru

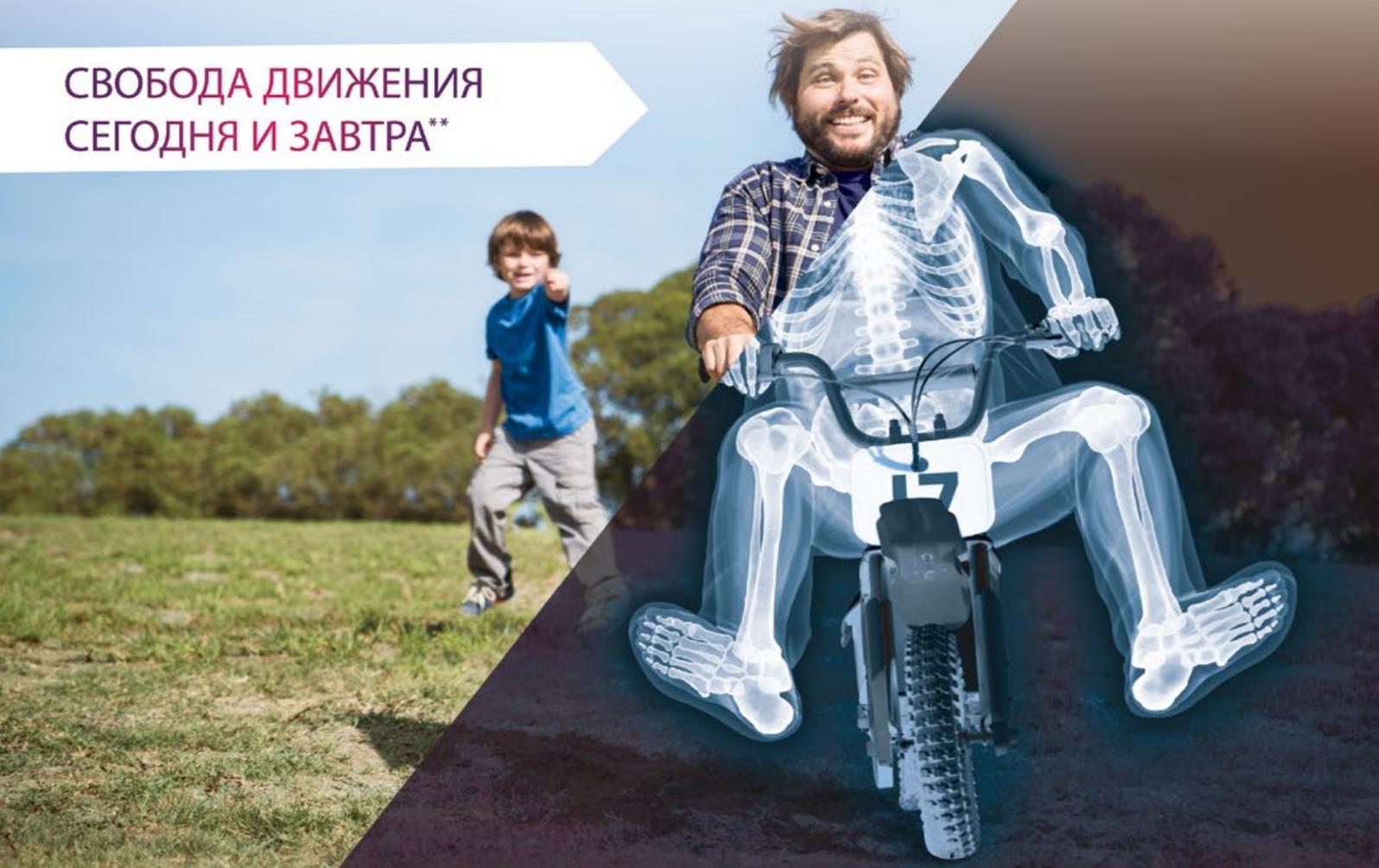


INTERNATIONAL
CONGRESS
SERVICE

ООО «Ай Си Эс»
+7(812) 677 31 56
welcome@congress-ph.ru
www.medicine-congress.ru

СМОТРИ НА МЕНЯ

СВОБОДА ДВИЖЕНИЯ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА**



КОЗЭНТИКС

Секукинумаб, раствор для подкожного введения, 150 мг/мл. РУ № ЛП-003780. **Примечание для врача:** Перед началом применения ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. **Показания к применению.** • Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия. • Лечение активного псориазического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами. • Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию. **Способ применения и дозы.** **Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия:** рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг. **Лечение активного псориазического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами:** рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. В зависимости от клинического ответа, дозу препарата можно увеличить до 300 мг. Для пациентов с недостаточным ответом на терапию ингибиторами ФНОα (фактор некроза опухоли α) или для пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг. **Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию:** рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. **Противопоказания.** Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу или к другим вспомогательным веществам препарата. Клинически значимые инфекции в стадии обострения (например, активный

туберкулез). Возраст до 18 лет, в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. Беременность и период грудного вскармливания. **Особые указания и меры предосторожности.** • **Инфекции:** следует соблюдать осторожность при решении вопроса о применении препарата Козэнтикс у пациентов с хроническими инфекциями или с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции. В случае развития тяжелой инфекции пациент должен находиться под наблюдением, препарат Козэнтикс не следует вводить до разрешения инфекции. До начала лечения препаратом Козэнтикс должно быть принято решение о проведении противотуберкулезной терапии у пациентов с латентными формами туберкулеза. Применение препарата у пациентов с туберкулезом в активной фазе противопоказано. • **Болезнь Крона:** следует тщательно наблюдать пациентов с обострением болезни Крона на фоне лечения препаратом Козэнтикс. • **Реакции гиперчувствительности:** в клинических исследованиях отмечены редкие случаи реакций гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию. • Поскольку съемный колпачок предварительно заполненного шприца с устройством для пассивной защиты иглы/предварительно заполненного шприца в автоинжекторе содержит производные натурального каучукового латекса, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Козэнтикс у пациентов с индивидуальной непереносимостью латекса. • **Вакцинация:** не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами на фоне лечения препаратом Козэнтикс. • **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. **Побочное действие. Очень часто (≥ 10%):** инфекции верхних дыхательных путей; **часто (от 1 до 10%):** герпетическая инфекция слизистой оболочки полости рта, ринорея, диарея, крапивница; **частота неизвестна:** кандидозная инфекция кожи и слизистых оболочек; **нечасто (от 0,1 до 1%):** кандидозная инфекция полости рта, грибковое поражение кожи стоп, наружный отит, нейтропения, конъюнктивит. Полный список нежелательных лекарственных реакций указан в инструкции по медицинскому применению. **Взаимодействие:** Препарат Козэнтикс нельзя применять одновременно с живыми вакцинами. В клинических исследованиях у пациентов с псориазом не отмечено лекарственного взаимодействия между секукинумабом и мидозололом (субстратом изофермента CYP 3A4). НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ.

* На территории РФ: www.grf.ru, доступ 04.03.2019. ** Подвижность пациентов оценивалась по анализу динамики результатов опросника HAQ-DI* с 24-й до 208-й недели. Данные получены в общей популяции исследования 3 фазы FUTURE 2, N = 397 (секукинумаб 299, плацебо 98)^{1,2,3}. 1. European Medicines Agency, Cosentyx: EU summary of product characteristics. 2018. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed 06.03.2019. 2. McInnes IB1, Mease PJ2, Ritchlin CT et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Nov 1;56(11):1993-2003. doi: 10.1093/rheumatology/kwx301. 3. McInnes IB, Kivitz AJ, Nash P, Rahman P, Rech J, Kirshnam B, Navarra SV, Ding K, Iley E, Pricop L. Secukinumab Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Psoriatic Arthritis: Long-Term (4-Year) Data from a Phase 3 Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-provides-sustained-improvements-in-the-signs-and-symptoms-of-active-psoriatic-arthritis-long-term-4-year-data-from-a-phase-3-study/>. Accessed March 5, 2019. HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index). N – количество рандомизированных пациентов.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ИЗОБРАЖЕНИЯ НЕ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗОБРАЖЕНИЯМИ РЕАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ. ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ