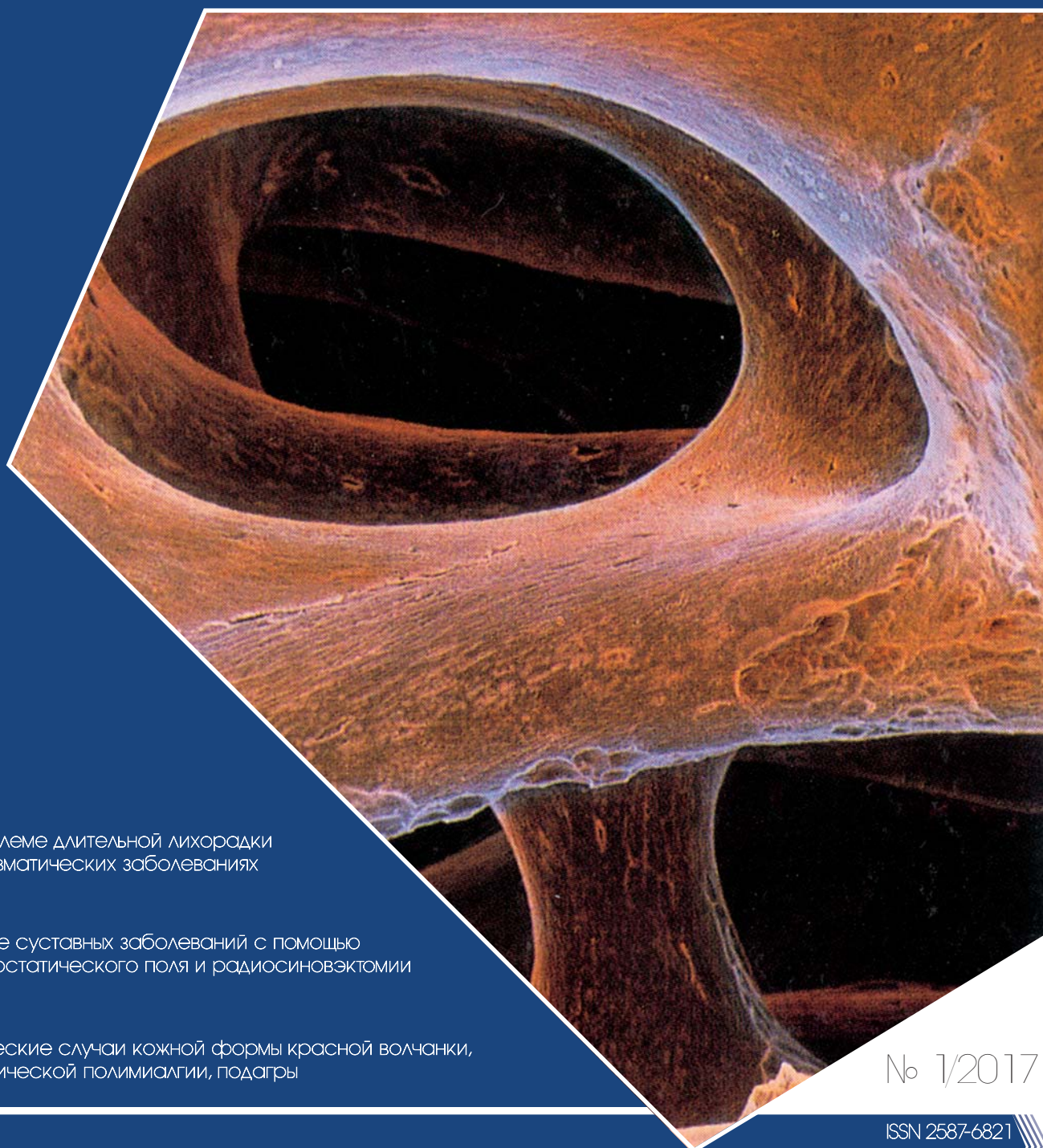


# РЕВМАТОЛОГИЯ



О проблеме длительной лихорадки  
при ревматических заболеваниях

Лечение суставных заболеваний с помощью  
электростатического поля и радиосинонэктомии

Клинические случаи кожной формы красной волчанки,  
ревматической полимиалгии, подагры

№ 1/2017

ISSN 2587-6821

## Главный редактор

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

## Редакционная коллегия

**Алексеева Л.И.**, д.м.н., профессор, зав. отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», Москва

**Алексеев Б.Я.**, д.м.н., профессор, зам. генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

**Балязин В.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону

**Вербовой А.Ф.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, Самара

**Винник Ю.С.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

**Гиляревский С.Р.**, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

**Доброхотова Ю.Э.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Емельянов А.В.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Кульчавеня Е.В.**, д.м.н., профессор кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Новосибирский ГМУ», главный научный сотрудник, руководитель отдела урологии ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза», Новосибирск

**Лукушкина Е.Ф.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Нижегородская ГМА» Минздрава России, Нижний Новгород

**Ненашева Н.М.**, д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

**Овчинников А.Ю.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

**Снарская Е.С.**, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Терещенко С.Н.**, д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

**Фазылов В.Х.**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, Казань

**Шемеровский К.А.**, д.м.н., профессор, зав. отделом физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург

## Редакционный совет

**Бабенко А.Ю.**, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, зав. НИЛ диабетологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Баткаев Э.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФПК ФГАОУ ВО «РУДН», Москва

**Визель А.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, Казань

**Верткин А.Л.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

**Восканян С.Э.**, д.м.н., профессор, зам. главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

**Гаврилова С.И.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела гериатрической психиатрии ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАН, Москва

**Гамидов С.И.**, д.м.н., профессор, зав. отделением урологии и андрологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Горелов А.В.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель детского клинического отделения ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

**Драпкина О.М.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, Москва

**Каратеев А.Е.**, д.м.н., зав. лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», Москва

**Кунельская Н.Л.**, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

**Маев И.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, директор Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России

**Недогода С.В.**, д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе, зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России, Волгоград

**Руднов В.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России, Екатеринбург

**Спирин Н.Н.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ Минздрава России, Ярославль

**Ткачева О.Н.**, д.м.н., профессор, директор ОСП «Российский геронтологический НКЦ» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Юренева С.В.**, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва



## РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

№ 1, 2017

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,

ул. Бакунинская, д. 23–41

Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

для корреспонденции:

п/о 105064, а/я 399

**директор**

В.П. Смирнов

**исполнительный директор**

А.М. Шутая

**шеф-редактор**

Ю.Е. Ефремова

**медицинский редактор**

Ж.Г. Оганезова

**редактор-корректор**

Т.В. Дека

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

Е.Л. Соснина

С.А. Борткевича

**дизайн**

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

**отдел распространения**

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

**техническая поддержка**

**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50000 экз. Заказ № 223887

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации

ПИ № ФС77-53569

выдано Федеральной службой по надзору  
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов  
без письменного разрешения редакции  
не допускается

Цена свободная

Журнал индексируется в РИНЦ

▲ – на правах рекламы

**Дата выхода в свет**

27.11.2017

# Содержание:

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Исследование эффективности электростатического поля в лечении остеоартроза* 2  
С.А. Линник, В.П. Хомутов
- Структура ювенильного идиопатического артрита по данным регистра детей с ревматическими заболеваниями в Москве* 6  
В.К. Севостьянов, Е.С. Жолобова, Д.В. Мелик-Гусейнов
- Оптимальное использование препаратов гиалуроновой кислоты при суставной патологии* 12  
В.П. Попов, С.А. Корощенко, М.А. Ларин
- Лепра и ревматоидный артрит с узелками. «Две стороны медали» системного гранулематозного воспаления* 16  
М.В. Головизнин, Ю.Р. Булдакова, В.Т. Тимофеев, Н.С. Лахонина

## ОБЗОРЫ

- К проблеме длительной лихорадки при ревматических заболеваниях. Болезнь Стима у взрослых и криопирин-ассоциированные синдромы* 21  
М.З. Каневская
- Современные возможности патогенетической терапии остеоартрита на молекулярно-клеточном уровне* 26  
И.Б. Беляева, В.И. Мазуров
- Применение устекинумаба в терапии энтезитов у пациентов с псориатическим артритом (анализ литературных данных)* 32  
К.А. Лыткина, Р.Р. Зянгиоров
- Радиосиноэктомия – метод лечения воспалительных заболеваний суставов с помощью изотопов* 36  
А.В. Зверев, В.В. Крылов, А.Г. Ханов, Т.Ю. Кочетова

## КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Случай кожной формы красной волчанки, индуцированной применением голимумаба* 41  
Мустафа Аль-Иззи, Ашраф Рида
- Сочетание подагры и болезни депонирования пирофосфатов кальция: трудности диагностики и лечения* 44  
М.С. Елисеев, О.В. Желябина
- Ревматическая полимиалгия: редко диагностируемое, но нередко встречающееся заболевание* 48  
И.Б. Башкова, Е.И. Бусалаева
- Алгоритм ведения пациентов с подагрой в свете современных рекомендаций* 53  
С.П. Якупова

# Исследование эффективности электростатического поля в лечении остеоартроза

Профессор С.А. Линник<sup>1</sup>, к.м.н. В.П. Хомутов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава» России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ООО «Медэл», Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Остеоартроз крупных суставов является актуальной проблемой ортопедии. Одним из факторов патогенеза остеоартроза является нарушение физиологических биоэлектрических процессов в костной ткани эпифизов. По результатам исследований имеется возможность эффективного воздействия электрическим полем электретов на репаративные процессы в костной и хрящевой тканях. Электрет – это электризованный диэлектрик со стабилизированным электрическим зарядом, создающим в окружающем пространстве электрическое поле, которое при введении электрета в организм оказывает поляризующее воздействие на его ткани.

**Цель исследования:** оценка эффективности и безопасности применения электретов при лечении артроза суставов.

**Материал и методы:** в исследование было включено 35 пациентов. Завершили исследование по всем конечным точкам программы 33 пациента (возраст – от 35 до 79 лет) с остеоартрозом коленного (25) и тазобедренного (8) суставов. Пациентам имплантировались электреты на основе анодного оксида тантала (метод ИМПЛЭСО® с использованием имплантата электретного стимулятора остеорепарации (ЭСО), разработанного ООО «Медэл», г. Санкт-Петербург). Результаты лечения оценивались по изменениям амплитуды движений, индекса WOMAC, данных рентгена, компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ).

**Результаты:** неблагоприятных реакций и осложнений в послеоперационном периоде и в течение 6 мес. наблюдения отмечено не было. В течение 6 мес. после имплантации электрета наблюдались существенное снижение индекса WOMAC, восстановление амплитуды движения (полностью амплитуда движений в пораженном суставе восстановилась у 60% пациентов, у 30% восстановилась амплитуда в одном из видов движения), отсутствие нарастания признаков дегенеративно-дистрофических изменений. У всех пациентов уменьшилась выраженность контрактуры пораженного сустава.

**Заключение:** доказаны клиническая эффективность и безопасность применения электретов при лечении артроза суставов. Отмечено, что выраженность положительного действия нарастает и достигает максимума к концу 6-го мес. после операции.

**Ключевые слова:** электрическое поле электрета, артроз, сустав, имплантация, остеоартроз.

**Для цитирования:** Линник С.А., Хомутов В.П. Исследование эффективности электростатического поля в лечении остеоартроза // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 1. С. 2–5.

## ABSTRACT

Study of the effectiveness of the electrostatic field in the treatment of osteoarthritis

Linnik S.A.<sup>1</sup>, Khomutov V.P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

<sup>2</sup>LLC «Medel», St. Petersburg

Osteoarthritis of large joints is an urgent problem of orthopedics. One of the factors in the pathogenesis of osteoarthritis is the violation of physiological bioelectric processes in the bone tissue of the epiphyses. Based on the results of the studies, there is the possibility of effective exposure of electrets to the reparative processes in the bone and cartilage tissues by the electric field. Electret is an electrified dielectric with a stabilized electric charge that creates an electric field in the surrounding space, which has a polarizing effect on the tissues when the electret is introduced into the body.

**Aim:** evaluation of effectiveness and safety of electret application for the treatment of osteoarthritis.

**Patients and methods:** 35 patients were included into the study. 33 patients (age from 35 to 79 years) with osteoarthritis of the knee (25) and hip (8) joints completed the study for all the endpoints of the program. Tantalum anodic oxide electrets were implanted into the patients with osteoarthritis of large joints - the IMPLESO® method with the use of "Implant electret stimulator of osteoreparation", developed by LLC Medel, St. Petersburg, Russia. The results of treatment were evaluated by changes in the amplitude of movements, the WOMAC index, X-ray, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI).

**Results:** adverse reactions and complications in the postoperative period and during 6 months of observation were not observed. Within 6 months after electret implantation, the WOMAC index decreased significantly, the amplitude of motion was restored (in 60% of patients the amplitude of movements in the affected joint was completely restored, in 30% the amplitude in one type of the motion was restored), there were no signs of degenerative-dystrophic changes. In all patients the severity of the contracture of the affected joint decreased.

**Conclusion:** clinical efficacy and safety of using the electrets in the treatment of joint arthrosis have been proven. It was noted that the intensity of the positive effect increases and reaches its maximum by the end of the 6th month after the operation

**Key words:** electric field of the electret, arthrosis, joint, implantation, osteoarthritis.

**For citation:** Linnik S.A., Khomutov V.P. Study of the effectiveness of the electrostatic field in the treatment of osteoarthritis // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 1. P. 2–5.



### Введение

Остеоартроз крупных суставов является труднорешаемой проблемой современной ортопедии. Патогенез остеоартроза суставов сложен, многообразен и по-прежнему остается «не до конца ясным патологическим процессом» [1–3]. Основная роль в патогенезе дегенеративных изменений в суставе принадлежит неполноценности регионарного кровотока и остеорепарации в эпифизах костей. На фоне снижения резистентности организма под воздействием функциональных нагрузок на сустав возникает каскад патологических процессов, нарушающих стройную многофакторную систему физиологического хондро- и остеогенеза, что приводит к дегенеративно-дистрофическим изменениям в тканях сустава.

Одним из факторов патогенеза остеоартроза, помимо недостаточности васкуляризации, функциональной перегрузки суставного хряща, расстройства нормального метаболизма в тканях сустава, изменений интенсивности и характера энергетического обмена, является нарушение физиологических биоэлектрических процессов в костной ткани эпифизов. Физиологический биоэлектrogenез тесно взаимосвязан с метаболическими и репаративными процессами в костной и хрящевой тканях. Доказано, что при повреждениях и заболеваниях костей и суставов нарушается нормальное распределение биоэлектрических процессов в зависимости от характера и тяжести патологического процесса [4].

Обнадеживающие результаты экспериментальных и клинических исследований показали возможность эффективного воздействия электрическим полем электретов на репаративные процессы в костной и хрящевой тканях [4–7]. Электрет – это электризованный диэлектрик, обладающий стабилизированным электрическим зарядом, сохраняющимся длительное время и создающим в окружающем пространстве электрическое поле, которое при введении электрета в организм оказывает поляризующее воздействие на его ткани. Однако до сих пор в широкой клинической практике стимуляция электрическим полем электретов для лечения остеоартроза не применялась. Целью применения электретов в терапии остеоартроза является возможность замедлить прогрессирование дегенеративно-дистрофического процесса или прервать его развитие. Предложен метод лечения артроза, основанный на стимуляции репарации костной и хрящевой тканей электрическим полем электрета, имплантированного в пораженный сустав (патент РФ № 2563107). Метод лечения получил название ИМПЛЭСО®.

**Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность применения ИМПЛЭСО® при лечении остеоартроза.

### Материал и методы

Для реализации метода ИМПЛЭСО® используется имплантат электретный стимулятор остеорепарации (ЭСО), разработанный ООО «Медэл» (г. Санкт-Петербург). Одноцентровое несравнительное клиническое испытание имплантата ЭСО с целью его государственной регистрации выполнено на базе ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России на основании разрешения Росздравнадзора на проведение клинических испытаний медицинского изделия № 904/2015 от 28.09.2015 г. В исследование было включено 35 пациентов. Завершили исследование по всем конечным точкам программы 33 пациента в возрасте от 35 до 79 лет с остеоартрозом коленного (25) и тазобедренного (8) суставов. Женщины составляли 78,8%. Длительность заболевания была от 1 до 12 лет. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение клинического исследования. Все процедуры выполнены в соответствии с программой клинических испытаний, одобренной советом по этике в сфере обращения медицинских изделий МЗ РФ и соответствующей требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Критериями включения в данное исследование были возраст пациентов не моложе 18 лет и наличие остеоартроза I–II стадии по Н.С. Косинской (I–III стадии по Kellgren – Lawrence) со стойким болевым синдромом. У всех пациентов до операции проводились сбор информации, предусмотренной программой, оценка клинико-функционального индекса WOMAC (VA3.1) в составе подшкал WOMAC А (боль), Б (скованность), В (затруднения в повседневной жизни), выполнялись клиническое обследование, рентге-



## ИМПЛЭСО®

Самый естественный способ победить артроз

Метод лечения основан на оптимизации репарации костной и хрящевой ткани сустава квазистационарным электрическим полем стимулятора, имплантированного в сустав

Подробнее о методе лечения вы можете узнать на сайте

[www.medel-eso.ru](http://www.medel-eso.ru)



МЕДЭЛ  
ЭЛЕКТРЕТНЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ  
ОСТЕОРЕПАРАЦИИ



ООО «Медэл» 192029, г. Санкт-Петербург,  
пр. Обуховской обороны 86, литера К

Рис. 1. Общий вид ЭСО





нологическое исследование, КТ и МРТ пораженного сустава. Всем пациентам под регионарной анестезией выполнялась имплантация ЭСО соответствующего размера.

ЭСО представляет собой цилиндрический стержень из тантала, на поверхности которого сформирован диэлектрик – анодный оксид толщиной около 0,3 мкм, полученный анодным окислением тантала в слабом водном растворе ортофосфорной кислоты, имеющий на внешней поверхности отрицательный заряд не менее  $(3,6 \pm 0,2) \times 10^{-2}$  Кл/м<sup>2</sup> и создающий в окружающем пространстве электрическое поле (рис. 1).

После обработки операционного поля в мышелке большеберцовой кости или головке бедренной кости под контролем электронно-оптического преобразователя с помощью направителя имплантировали 1,5-мм спицу Киришнера в область патологического очага. Канюлированным сверлом по направляющей спице формировали канал для введения ЭСО, достигая субхондральной зоны. Диаметр канала на 0,2–0,5 мм больше диаметра ЭСО. В сформированный канал имплантировали ЭСО.

На 2-й день после операции пациенты начинали выполнять пассивные и активные движения в оперированном суставе, ходить с помощью костылей – с адекватной дозированной нагрузкой на оперированную конечность. В течение последующих 3–5 сут нагрузку постепенно повышали до физиологических значений.

Клинический результат применения ЭСО определялся путем наблюдения за пациентами в течение 6 мес. после операции и оценки изменений индекса WOMAC, амплитуды движений и рентгенологических изменений (в т. ч. изменения на КТ и МРТ) в пораженном суставе. По данным литературы, совокупность клинических, рентгенологических, МРТ- и КТ-изменений через 6 мес. после хирургического вмешательства позволяет достаточно точно спрогнозировать динамику и результат проведенного лечения [3, 8].

Критериями эффективности ЭСО при лечении артроза были: снижение индекса WOMAC не менее чем на 70%, увеличение объема движений в суставе, отсутствие нарастания признаков дегенеративно-дистрофических изменений по данным рентгенологического исследования, МРТ и КТ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Изменения исследуемых параметров клинических испытаний оценивали в динамике с расчетом достоверности различий между исходными и полученными статистическими показателями. Результаты считали достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Степень достоверности результатов исследования составила не менее 95%.

**Результаты исследования**

В результате проведенного клинического исследования неблагоприятных общих и местных реакций и осложнений

в послеоперационном периоде и в течение 6 мес. наблюдения отмечено не было. При оценке динамики индекса WOMAC была отмечена статистически достоверная ( $p < 0,001$ ) выраженность лечебного эффекта на протяжении всего периода исследования. Суммарное значение индекса WOMAC по тазобедренному суставу в среднем снизилось на 50,19% через 1 мес. после операции, на 77,74% – через

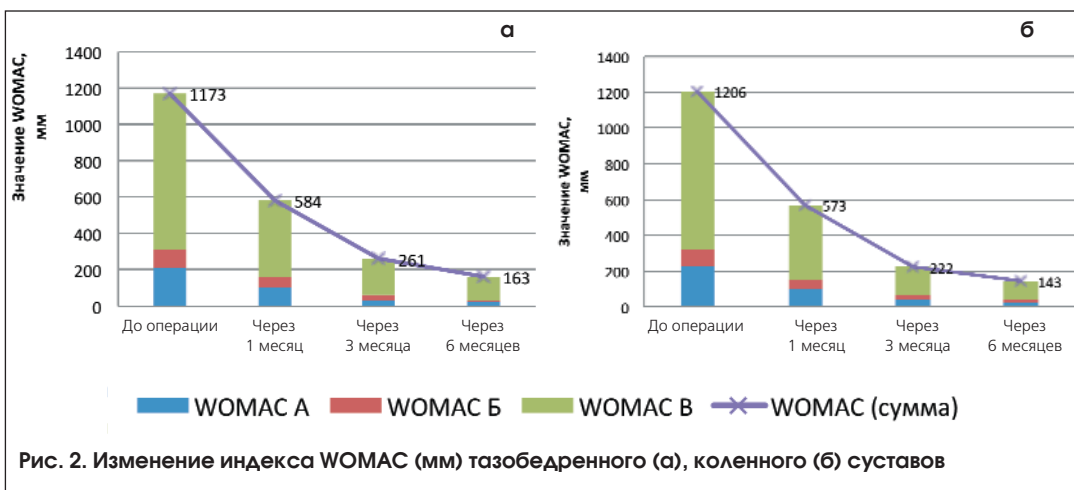


Рис. 2. Изменение индекса WOMAC (мм) тазобедренного (а), коленного (б) суставов

Таблица 1. Динамика амплитуды движений в коленном и тазобедренном суставах

Проекция	Норма, в градусах	До операции	После операции		
			Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Среднее значение ± ошибка среднего, в градусах					
<b>Коленный сустав</b>					
Сгибание	150	84,80±1,49	112,00±4,22	132,80±4,03	135±3,94
Разгибание (в крайнем положении)	180	173,80±1,16	178,20±0,70	179,60±0,28	180±0,00
Суммарная ротация	10	2,04±0,63	7,08±0,58	9,04±0,35	9,36±0,30
<b>Тазобедренный сустав</b>					
Сгибание	150	106,88±6,61	120,63±6,84	131,25±4,79	140,25±5,01
Разгибание (в крайнем положении)	195	185,00±1,64	188,75±2,27	190,63±1,75	191,25±1,83
Отведение	40	23,13±3,89	31,25±3,50	35,00±1,89	36,87±1,62
Приведение	20	10,63±1,48	н/д*	16,25±1,83	17,75±1,49
Наружная ротация	45	18,75±2,06	27,50±3,66	33,13±3,53	38,50±2,52
Внутренняя ротация	45	21,25±2,95	29,38±3,71	36,25±2,45	40,38±1,88

\* Не найдено значение, достоверное при уровне значимости  $p \leq 0,05$

3 мес., на 86,08% – через 6 мес. Суммарный индекс WOM-AC по коленному суставу через 1 мес. после операции снизился в среднем на 52,49%, а к окончанию исследования – на 88,08% (рис. 2).

У всех пациентов уменьшилась выраженность контрактуры пораженного сустава. Через 1 мес. после операции на коленном суставе увеличилась амплитуда движений в нем в среднем на 32%, через 3 мес. – на 57%, и к окончанию исследования она практически восстановилась до нормальных физиологических значений. В тазобедренном суставе после операции также увеличивалась амплитуда движений. Сгибание – разгибание практически восстановились до нормальных значений, ограничение составило не более 6,5°, отведение – приведение увеличились в среднем в 1,5 раза, ограничение составило не более 11°, ротационные движения увеличились в среднем в 2 раза (табл. 1).

Полностью амплитуда движений в пораженном суставе восстановилась у 60% пациентов, у 30% восстановилась амплитуда в одном из видов движения. Оценка динамики изменений при рентгенологическом исследовании, МРТ и КТ показала статистически достоверное ( $p \leq 0,05$ ) отсутствие признаков нарастания дегенеративно-дистрофических изменений в суставах к окончанию клинических испытаний по сравнению с исходными данными. Высота рентгеновской суставной щели, субхондральный склероз и величина остеофитов не изменились. При анализе результатов КТ в 36% случаев наблюдали признаки перегрузки в суставе, которые были связаны с возросшей механической нагрузкой на пораженный сустав в послеоперационном периоде вследствие значительного уменьшения болевого синдрома. Результаты анализа МРТ в 55,5% наблюдений не выявили каких-либо признаков нарастания в динамике дегенеративного процесса в суставах. У 22,2% пациентов было отмечено улучшение, которое проявлялось спаданием отека капсулы сустава, уменьшением межтрабекулярного набухания и отсутствием синовита. В 18,5% случаев наблюдали незначительное усиление межтрабекулярного отека и выпота в суставе. Дополнительный статистический анализ собранных данных показал, что пол, возраст, тип сустава, стадия артроза по классификациям Kellgren – Lawrence и Н.С. Косинской, анамнез, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия и процедуры достоверно не повлияли на результаты лечения (динамику индекса WOMAC, рентгенологических изменений, изменений на КТ и МРТ и амплитуды движений).

### Обсуждение результатов

Проведенное клиническое исследование продемонстрировало эффективность и безопасность метода ИМПЛЭСО® при лечении артрозов крупных суставов. Отмечено, что выраженность положительного действия нарастает на протяжении всего периода исследования и достигает максимума к концу 6-го мес. после операции. Снижение выраженности болевого синдрома после имплантации ЭСО, вероятно, можно объяснить блокированием процесса деполаризации мембраны клеток специфических рецепторов в кости под воздействием электрического поля электрета, что приводит к препятствованию генерации нервного импульса вследствие срыва внутриклеточных реакций трансдукции сигнала. Сохранение умеренной комбина-

рованной контрактуры у 10% пациентов связано с длительностью заболевания, дегенеративными изменениями параартикулярных тканей и отсутствием эффективного комплексного немедикаментозного лечения в послеоперационном периоде. Положительный эффект воздействия электрического поля электрета на увеличение амплитуды движений в пораженном суставе связан с выраженным уменьшением интенсивности болевого синдрома. Преимущества использования электретов при остеоартрозе убедительно показали результаты рентгенологических, МРТ- и КТ-исследований, что связано с положительным влиянием электрического поля на репаративные процессы в костной и хрящевой тканях. Предложенный метод можно рассматривать как возможный вариант хирургического лечения пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями крупных суставов. Это хирургическое вмешательство является простым, безопасным, малотравматичным, с минимальным риском осложнений и дает хорошую возможность пациентам с остеоартрозом, особенно I–II стадиями заболевания, избавиться от болевого синдрома, увеличить объем движений в пораженном суставе, приостановить прогрессирование дегенеративных изменений в суставе и тем самым улучшить качество жизни. Необходимо отметить отсутствие в процессе дальнейшей жизнедеятельности пациентов каких-либо ограничений, связанных с имплантацией ЭСО.

### Выводы

1. Использование метода лечения ИМПЛЭСО® при остеоартрозе крупных суставов предупреждает прогрессирование дегенеративно-дистрофических процессов, активизирует репаративные процессы и способствует раннему восстановлению функции пораженного сустава.
2. Применение метода ИМПЛЭСО® не должно противопоставляться другим методам лечения дегенеративных изменений суставов и может быть использовано как самостоятельный метод или в сочетании с различными вариантами консервативного и хирургического способов лечения.
3. Для осмысления механизма положительного эффекта воздействия электрического поля электрета на дегенеративно-дистрофические заболевания крупных суставов необходимо проведение дальнейших исследований с более длительным периодом наблюдения за пациентами после операции.
4. Проведенное исследование позволяет рекомендовать ИМПЛЭСО® в клинической практике как достоверно эффективный и безопасный метод лечения больных с остеоартрозом.

### Литература

1. Назаренко Г.И., Епифанов В.А., Героева И.Б. Коксартроз. М.: Медицина, 2005. С. 143 [Nazarenko G.I., Epifanov V.A., Geroeva I.B. Koksartroz. M.: Meditsina, 2005. S. 143 (in Russian)].
2. Тихилов Р.М., Шаповалов В.М. Деформирующий артроз тазобедренного сустава. СПб., 1999. С. 112 [Tikhilov R.M., Shapovalov V.M. Deformiruyushchiy artroz tazobedrennogo sustava. SPb., 1999. S. 112 (in Russian)].
3. Shah S.M., Kapoor C.S., Jhaveri M.R. et al. Analysis of outcome of avascular necrosis of femoral head treated by core decompression and bone grafting // J. Clin. Orthop. Trauma. 2015. Vol. 6. P. 160–166.
4. Ткаченко С.С., Руцкий В.В. Электростимуляция остеорепаляции. Л.: Медицина, 1989. С. 207 [Tkachenko S.S., Rutskiy V.V. Elektrostimulyatsiya osteoreparatsii. L.: Meditsina, 1989. S. 207 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Структура ювенильного идиопатического артрита по данным регистра детей с ревматическими заболеваниями в Москве

В.К. Севостьянов<sup>1,2</sup>, профессор Е.С. Жолобова<sup>3,4</sup>, к.ф.н. Д.В. Мелик-Гусейнов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 122 ДЗМ»

<sup>2</sup>ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ»

<sup>3</sup>Московский городской центр детской ревматологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** в последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению числа диагностируемых системных заболеваний, в т. ч. ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Рабочей группой по детской ревматологии в г. Москве создан регистр детей с ревматическими заболеваниями. В его задачи входят изучение клинико-эпидемиологических особенностей течения ЮИА в г. Москве, расчет потребности в базисных и генно-инженерных биологических препаратах (ГИБП).

**Цель исследования:** провести анализ структуры ЮИА, а также структуры противоревматической терапии.

**Материал и методы:** в исследование включено 752 пациента с ЮИА, проживающих в г. Москве, в возрасте от 1 до 17 лет, из них 480 – женского пола (63,8%), 272 (36,2%) – мужского.

**Результаты:** выявлены с полиартикулярным серонегативным вариантом ЮИА 283 (37,6%) пациента, 269 (35,7%) – с олигоартикулярным вариантом, 82 (11%) – с системной формой, 15,7% – с иными формами ЮИА. Средний возраст пациентов составляет 10,8 года, средний возраст дебюта заболевания – 68,5 мес. (5 лет 7 мес.). Интервал между дебютом заболевания и установлением диагноза в среднем составляет 9,2 мес., интервал от дебюта заболевания до начала противоревматической терапии – 12,5 мес. У пациентов мужского пола возраст дебюта заболевания существенно выше. Увеит достоверно чаще встречается у пациентов женского пола ( $p=0,0011$ ). Базисную противовоспалительную терапию получают 73,7% пациентов, в 84,1% случаев препаратом базисной терапии является метотрексат. Генно-инженерную биологическую терапию получают 43,1% пациентов.

**Заключение:** проблема изучения ЮИА является одной из актуальных в педиатрии. Впервые создан регистр детей, страдающих ревматическими заболеваниями в г. Москве. Предстоит работа по выявлению пациентов с дебютом ЮИА, а также пациентов, не состоящих на учете у детского ревматолога, с целью постановки на диспансерный учет и включения в регистр.

**Ключевые слова:** ревматические заболевания у детей, ювенильный артрит, ревматоидный увеит, базисная противоревматическая терапия, генно-инженерная биологическая терапия.

**Для цитирования:** Севостьянов В.К., Жолобова Е.С., Мелик-Гусейнов Д.В. Структура ювенильного идиопатического артрита по данным регистра детей с ревматическими заболеваниями в Москве // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 1. С. 6–10.

## ABSTRACT

Structure of juvenile idiopathic arthritis according to the register of children with rheumatic diseases in Moscow

Sevostyanov V.K.<sup>1,2</sup>, Zholobova E.S.<sup>3,4</sup>, D.V. Melik-Huseynov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Children's City Clinic No.122, Moscow

<sup>2</sup>The Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow

<sup>3</sup>Moscow City Center of Pediatric Rheumatology, Morozov's Children's City Clinical Hospital

<sup>4</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

**Introduction:** in recent decades there has been a trend towards an increase in the number of diagnosed systemic diseases, including juvenile idiopathic arthritis (JIA). The working group on children's rheumatology in Moscow created a register of children with rheumatic diseases. The tasks of the register include studying the clinical and epidemiological features of the course of JIA in Moscow, the calculation of the need for basic and genetically engineered biological preparations (GEBP).

**Aim:** to analyze the structure of juvenile idiopathic arthritis, as well as the structure of antirheumatic therapy.

**Patients and methods:** the study included 752 patients living in Moscow at the age from 1 year to 17 years, among them 480 female patients (63.8%) and 272 (36.2%) male patients suffering from JIA.

**Results:** 283 patients (37.6%) suffer from polyarticular seronegative JIA, 269 (35.7%) from oligoarticular JIA, 82 (11%) from systemic form, 15.7% from other forms of JIA. The average age of patients is 10.8 years, the average age of debut of the disease is 68.5 months (5 years 7 months). The interval between the debut of the disease and the diagnosis is on average 9.2 months, the interval between the debut of the disease and the beginning of antirheumatic therapy is 12.5 months. In male patients, the age of debut of the disease is significantly higher. Uveitis is more common in female patients ( $p = 0.0011$ ). 73.7% of patients receive basic anti-inflammatory therapy, in 84.1% of cases the drug used for basic therapy is methotrexate. 43.1% of patients receive genetically engineered biological therapy.



**Conclusion:** the problem of studying the JIA is one of the topical areas of pediatrics. The register of children suffering from rheumatic diseases in Moscow was created for the first time. Work is in progress to identify patients with JIA debut, as well as patients who are not registered with a children's rheumatologist for the purpose of setting up a dispensary record and inclusion in the register.

**Key words:** rheumatic diseases in children, juvenile arthritis, rheumatoid uveitis, basic antirheumatic therapy, genetically engineered biological therapy.

**For citation:** Sevostyanov V.K., Zholobova E.S., D.V. Melik-Huseynov Structure of juvenile idiopathic arthritis according to the register of children with rheumatic diseases in Moscow // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 1. P. 6–10.

## Введение

В последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению числа диагностируемых системных заболеваний, в т. ч. ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). По данным отдела медицинской статистики Министерства здравоохранения и социального развития РФ за 2007 г., распространенность ревматоидного артрита у детей составляла в среднем 45,8 на 100 тыс. детского населения, а у подростков – 121,5. В.А. Малиевский и соавт. установили, что в Республике Башкортостан в 2005 г. первичная заболеваемость детей ЮИА составила 11,4 случая на 100 тыс. детей в возрасте до 17 лет, распространенность – 79,7 случая на 100 тыс. [1, 2]. Имеющиеся литературные данные не позволяют точно проследить динамику заболеваемости ЮИА в РФ за длительный период времени.

По данным бюро медицинской статистики ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», на 2016 г. в Москве зарегистрировано 1169 пациентов, страдающих ЮИА (рис. 1).

С 2012 по 2016 г. отмечается тенденция к росту числа пациентов, страдающих ЮИА, вероятно, такой рост обусловлен началом интенсивной работы по диагностике и выявлению пациентов с ревматическими заболеваниями детской ревматологической службой в г. Москве с апреля 2014 г.

Распространенность ЮИА в г. Москве на 2016 г. составила 52,2 на 100 тыс. детей (0–14 лет) и 99,8 на 100 тыс. подростков (15–17 лет), что в целом соответствует общероссийской статистике (рис. 2).

В ряде стран существует опыт длительного применения регистров больных ЮИА. В России длительный опыт ведения регистра детей с ЮИА с 2003 г. существует в Республике Башкортостан. Отмечено, что его создание позволило определить порядок лечения пациентов и обеспечить их ГИБП в необходимом объеме [1, 3]. С 2010 г. подобный регистр эффективно функционирует в Саратовской области [4]. В 2015 г. создан московский регистр пациентов, страдающих ревматическими заболеваниями.

**В задачи регистра входят:** проведение эпидемиологических исследований по структуре ревматических заболеваний у детей, анализ терапии, контроль безопасности терапии, прогнозирование прироста потребности в базисных

противовоспалительных и генно-инженерных препаратах, расчет заявок на терапию [5–7].

Федеральный проект регистра больных ювенильным артритом с 2010 г. реализуется Союзом педиатров России, Национальным центром здоровья детей, некоммерческим партнерством «Здоровое будущее» и компанией Aston group. На 2016 г. в нем содержится информация более чем о 3 тыс. детей, больных ЮИА, из 83 регионов РФ. Регистр открыт для широкого использования, его задачами являются выявление потребности в дорогостоящих препаратах, оптимизация оказания адресной специализированной помощи и создание листа ожидания для детей, нуждающихся в эндопротезировании суставов [8]. В 2016 г. были получены результаты первых исследований, проведенных на базе федерального регистра больных ЮИА. Так, было установлено, что за последние годы произошел существенный прогресс в ведении пациентов с системной формой ЮИА, однако при этом высокой остается доля больных, получающих глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и антибиотики [9].

Проблема терапии ревматических заболеваний у детей в настоящее время привлекает максимальный интерес со стороны педиатров и ревматологов. Широкий выбор препаратов, как базисных, так и генно-инженерных, позволяет индивидуализировать подход к лечению каждого ребенка. Создана концепция, позволяющая определить так называемый портрет пациента, позволяющая максимизировать терапевтический эффект препарата, минимизировав риск развития побочных эффектов.

**Цель исследования:** провести анализ структуры ЮИА по данным регистра детей с ревматическими заболеваниями в г. Москве.

## Материал и методы

В исследование было включено 752 пациента, проживающих в г. Москве, в возрасте от 1 до 17 лет, из них 480 – женского пола (63,8%) и 272 (36,2%) – мужского пола.

Все данные о пациентах были занесены в единый московский регистр детей с ревматическими заболеваниями. Нами проанализированы следующие показатели: половозрастные характеристики, общая структура ЮИА в дифференциации

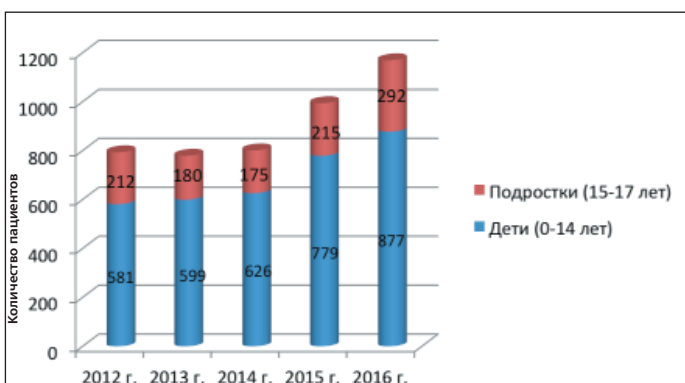


Рис. 1. Общая заболеваемость ЮИА в г. Москве

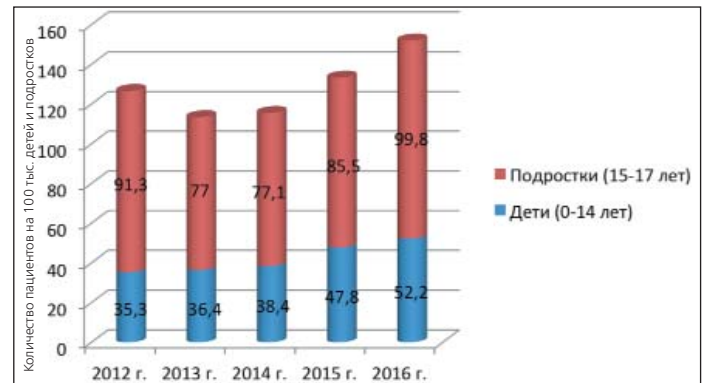


Рис. 2. Распространенность ЮИА в г. Москве

с различными вариантами (системный, полиартикулярный серопозитивный и серонегативный, олигоартикулярный, псориагический, энтезит-ассоциированный, недифференцированный); временные интервалы от дебюта заболевания до установления диагноза, назначения базисной и генно-инженерной биологической терапии; структура базисной противоревматической терапии (метотрексат, циклоспорин А, колхицин, сульфасалазин, лефлуномид, азатиоприн, гидроксихлорохин); структура ГИБТ (этанерцепт, адалимумаб, тоцилизумаб, абатацепт, инфликсимаб, канакинумаб).

**Статистический анализ:** сравнение 3-х и 4-х групп по количественной шкале проводилось на основе непараметрического критерия Краскелла – Уоллеса. Сравнение 2-х групп по количественной шкале проводилось на основе непараметрического критерия Манна – Уитни. Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате  $M \pm S$ . Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

**Результаты исследования**

**Структура различных вариантов ЮИА, базисной противоревматической и генно-инженерной биологической терапии**

Всего были проанализированы данные из московского регистра о 752 пациентах, страдающих ЮА, из них 480 – женского пола (63,8%) и 272 (36,2%) – мужского пола. Не для всех пациентов в этом исследовании были получены

данные в полном объеме, поэтому число пациентов может меняться в зависимости от производимого анализа.

В связи с небольшим количеством пациентов с олигоартикулярным распространенным вариантом ЮИА проведено объединение данной когорты пациентов с пациентами с персистирующим олигоартикулярным вариантом.

Как видно из таблицы 1, в структуре ЮИА преобладают полиартикулярный серонегативный (37,6%) и олигоартикулярный (35,7%) варианты. Преобладание полиартикулярного варианта свидетельствует о том, что, по-видимому, не все пациенты с олигоартикулярным вариантом ЮИА на данный момент выявлены или не наблюдаются специалистами, т. к., по литературным данным, в структуре ЮИА должен преобладать (до 50%) олигоартикулярный вариант [2, 10].

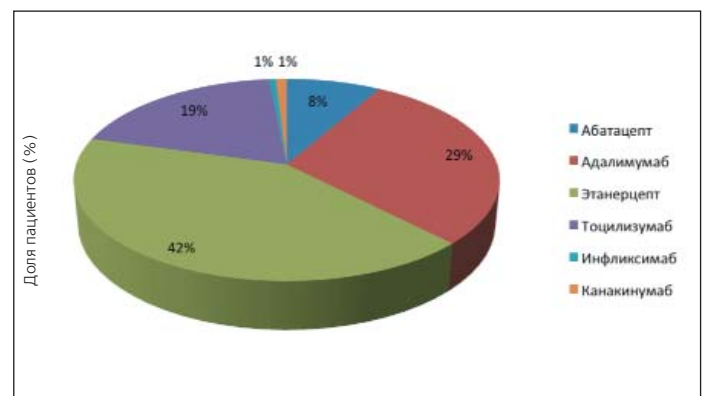
Описательная статистика по всем измеренным показателям приведена в таблице 2. Так как не все показатели были получены у всех пациентов, то в первом столбце таблицы указано число человек, для которых данный показатель был получен.

Как видно из таблицы 2, средний возраст пациентов составил 10,8 года, средний возраст дебюта заболевания – 68,5 мес. (5 лет 7 мес.). В среднем интервал между дебютом заболевания и установлением диагноза составляет 9,2 мес., что превышает оптимальные сроки постановки диагноза. В среднем 3,5 мес. проходит от момента установления диагноза до назначения базисного противовоспалительного препарата. Таким образом, средний интервал от дебюта заболевания до начала противоревматической терапии составляет 12,5 мес., длительность данного периода снижает эффективность терапии.

В таблице 3 приведена частота встречаемости комбинаций различных препаратов базисной терапии, в таблице 4 – препаратов текущей ГИБТ.

**Таблица 1. Структура ювенильного идиопатического артрита**

Диагноз по ILAR, вариант ЮИА	Количество	Доля (%)
Полиартикулярный серонегативный	283	37,6
Олигоартикулярный персистирующий	254	33,8
Системный	82	10,9
Недифференцированный	76	10,1
Энтезитный	23	3,1
Олигоартикулярный распространенный	15	1,9
Псориагический	11	1,5
Полиартикулярный серопозитивный	8	1,1
Всего пациентов	752	100



**Рис. 3. Структура генно-инженерной биологической терапии**

**Таблица 2. Описательная статистика для всех испытуемых**

Показатель	n	M ± S (n=752)	95% доверительный интервал для среднего	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Возраст, лет	745	10,8 ± 4,4	(10,5; 11,1)	11,00	7,00	15,00
Возраст дебюта заболевания, мес.	460	68,5 ± 47,3	(64,2; 72,8)	54,00	31,00	106,25
Возраст установления диагноза, мес.	112	82,4 ± 53,8	(72,4; 92,3)	66,00	34,75	128,75
Возраст начала БПВП, мес.	96	90,5 ± 53,9	(79,7; 101,2)	78,00	39,50	136,25
Возраст начала ГИБТ, мес.	74	94,7 ± 54,8	(82,2; 107,2)	86,00	47,00	140,75
Интервал дебют – диагноз, мес.	112	9,2 ± 17,3	(6,0; 12,4)	3,00	2,00	7,00
Интервал диагноз – БПВП, мес.	95	3,5 ± 13,6	(0,8; 6,2)	0,00	0,00	1,00
Интервал дебют – БПВП, мес.	96	12,5 ± 20,7	(8,3; 16,6)	4,00	2,00	11,00
Интервал диагноз – ГИБП, мес.	73	22,6 ± 30,6	(15,6; 29,7)	7,00	2,00	27,00
Интервал дебют – ГИБП, мес.	74	32,8 ± 34,5	(25,0; 40,7)	17,00	7,00	54,50

**Таблица 3. Частота встречаемости различных препаратов базисной терапии**

Базисная терапия	Частота, f	%
Метотрексат	466	62,0
Сульфасалазин	65	8,6
Лефлуномид	7	1,0
Циклоспорин А	6	0,8
Азатиоприн	1	0,1
Метипред	4	0,5
Преднизолон	2	0,3
Гидроксихлорохин	3	0,4
<b>Всего получают базисную терапию</b>	<b>554</b>	<b>73,7</b>
<b>Не получают базисной терапии</b>	<b>198</b>	<b>26,3</b>

**Таблица 4. Частота встречаемости различных препаратов текущей ГИБТ**

ГИБТ	Частота, f	%
Абатацепт	27	3,59
Адалimumаб	95	12,63
Этанерцепт	135	17,95
Тоцилизумаб	62	8,24
Инфликсимаб	2	0,27
Канакинумаб	3	0,40
<b>Всего получают ГИБТ</b>	<b>324</b>	<b>43,08</b>
<b>Не получают ГИБТ</b>	<b>428</b>	<b>56,92</b>

**Таблица 5. Возраст пациентов женского и мужского пола (среднее  $\pm$  стандартное отклонение) и уровень статистической значимости (критерий Манна – Уитни)**

Показатель	Пол		Уровень P
	Женский, M $\pm$ S (n=480)	Мужской, M $\pm$ S (n=272)	
Возраст, лет	10,6 $\pm$ 4,5	11,1 $\pm$ 4,2	0,1765

**Таблица 6. Сравнение групп пациентов женского и мужского пола по показателям, характеризующим течение болезни и особенности лечения (среднее  $\pm$  стандартное отклонение) и уровень статистической значимости (критерий Манна – Уитни)**

Показатель	Женский, M $\pm$ S (n=480)	Мужской, M $\pm$ S (n=272)	Уровень P
Возраст дебюта заболевания, лет	63,2 $\pm$ 47,4	78,8 $\pm$ 45,6	<0,0001
Возраст установления диагноза, мес.	75,7 $\pm$ 52,2	103,4 $\pm$ 54,4	0,0207
Возраст начала БПВТ, мес.	82,9 $\pm$ 52,0	112,0 $\pm$ 54,2	0,0217
Возраст начала ГИБТ, мес.	88,3 $\pm$ 53,3	116,1 $\pm$ 56,0	0,0816
Интервал дебют – диагноз, мес.	9,5 $\pm$ 18,5	8,3 $\pm$ 13,2	0,7004
Интервал диагноз – БПВП, мес.	4,0 $\pm$ 15,6	2,2 $\pm$ 3,9	0,0865
Интервал дебют – БПВП, мес.	11,8 $\pm$ 20,2	14,4 $\pm$ 22,3	0,1780
Интервал диагноз – ГИБП, мес.	21,6 $\pm$ 30,9	26,2 $\pm$ 30,1	0,3923
Интервал дебют – ГИБП, мес.	30,5 $\pm$ 33,6	40,6 $\pm$ 37,2	0,3447

**Таблица 7. Сравнение групп пациентов с разными вариантами ЮИА по полу (число человек и проценты) и уровень статистической значимости (критерий хи-квадрат Пирсона)**

Пол	Олигоартикулярный (n=269)	Серонегативный (n=283)	Недифференцированный (n=76)	Системный (n=82)	Всего	Уровень P (df=3)
ж	173 (64,3%)	193 (68,2%)	52 (68,4%)	48 (58,5%)	466	0,3726
м	96 (35,7%)	90 (31,8%)	24 (31,6%)	34 (41,5%)	244	

Из таблицы 3 видно, что в 73,7% случаев пациенты получают базисную противовоспалительную терапию (БПВТ). В 84,1% случаев из них в качестве БПВТ используется метотрексат, являющийся «золотым стандартом» лечения ЮИА [11].

Из таблицы 4 видно, что 324 пациента (43,1%) получают ГИБТ. В структуре ГИБТ (рис. 3) у детей преобладают ингибиторы ФНО-альфа (этанерцепт и адалимумаб – 71%). Этанерцепт получают 41,7% всех детей, находящихся на ГИБТ, адалимумаб – 29,3%. Следующим по частоте назначения является тоцилизумаб, представляющий антитело к интерлейкину 6 (интерлейкина-6), – 19,1%. Его назначение целесообразно в первую очередь при системной форме ЮИА. В настоящее время доказана эффективность данного препарата при полиартикулярном варианте ЮИА. Абатацепт, являющийся блокатором костимуляции Т-лимфоцитов, получают 8,3% пациентов. Эффективность и безопасность данных препаратов в лечении ЮИА доказаны множеством исследований [12–17].

#### Сравнение групп по полу

Как известно, форма и вариант заболевания зависят от пола и возраста ребенка, есть данные о более агрессивном течении ЮИА у девочек. В то же время известно, что энтезитный вариант значительно чаще развивается у мальчиков, а при системной форме количество пациентов женского и мужского пола приблизительно равно [18, 19]. Нами была проанализирована связь пола детей с вариантом заболевания и некоторыми показателями активности заболевания между пациентами мужского и женского пола. Всего было исследовано 752 человека, из них 480 – женского пола (63,8%) и 272 (36,2%) – мужского пола. Для сравнения 2-х выделенных групп по количественным показателям использовался критерий Манна – Уитни, а для сравнения по качественным показателям – критерий хи-квадрат Пирсона. Средний возраст пациентов женского пола составил 10,6  $\pm$  4,5 года, а мужского пола – 11,1  $\pm$  4,2 года. Статистический анализ показал, что исследуемые выборки эквивалентны по возрасту (p=0,1765) (табл. 5).



Сравнение выделенных групп по показателям, характеризующим течение болезни и особенности терапии, приведено в таблице 6. Статистический анализ показывает, что у пациентов мужского пола возраст дебюта заболевания существенно выше ( $p < 0,0001$ ). Если у пациентов женского пола он составляет  $63,2 \pm 47,4$  мес., то у пациентов мужского пола –  $78,8 \pm 45,6$  мес.

Были обнаружены статистически значимые различия между пациентами мужского и женского пола по возрасту начала БПВТ (табл. 6). Возраст начала БПВТ выше у паци-

**Таблица 8. Сравнение групп пациентов с разными вариантами ЮИА по полу** (число человек и проценты) и уровень статистической значимости (критерий хи-квадрат Пирсона)

Пол	Энтезитный (n=22)	Псориазический (n=11)	Серопозитивный (n=9)	Всего	Уровень P (df=2)
ж	2 (9,1%)	6 (54,5%)	6 (66,7%)	14	0,0019
м	20 (90,9%)	5 (45,5%)	3 (33,3%)	28	

**Таблица 9. Сравнение групп пациентов женского и мужского пола по базисной терапии** (число человек и проценты) и уровень статистической значимости (критерий хи-квадрат Пирсона)

Базисная терапия	Женский (n=351)	Мужской (n=190)	Всего	Уровень P (df=4)
Метотрексат	314 (89,5%)	151 (79,5%)	465	<0,0001
Сульфасалазин	27 (7,7%)	38 (20,0%)	65	
Лефлуномид	5 (1,4%)	0 (0,0%)	5	
Циклоспорин А	5 (1,4%)	1 (0,%)	6	

**Таблица 10. Сравнение групп пациентов женского и мужского пола по виду ГИБТ** (число человек и проценты) и уровень статистической значимости (критерий хи-квадрат Пирсона)

ГИБП	Женский (n=221)	Мужской (n=98)	Всего	Уровень P (df=4)
Абатацепт	21 (9,5%)	6 (6,1%)	27	0,3232
Адалimumаб	70 (31,7%)	24 (24,5%)	94	
Этанерцепт	92 (41,6%)	43 (43,9%)	135	
Тоцилизумаб	37 (16,7%)	24 (24,5%)	61	
Инфликсимаб	1 (0,5%)	1 (1,0%)	2	

**Таблица 11. Сравнение групп пациентов женского и мужского пола по наличию увеита, инвалидности и методов лечения** (число человек и проценты) и уровень статистической значимости (критерий хи-квадрат Пирсона)

Показатель	Пол		Всего (%)	Уровень P (df=1)
	Женский (n=480)	Мужской (n=272)		
Наличие увеита	65 (13,5%)	16 (5,9%)	81 (10,8%)	0,0011
Инвалидность	290 (60,4%)	138 (50,7%)	428 (56,9%)	0,0100
Наличие базисной терапии	361 (75,2%)	193 (71,0%)	554 (73,7%)	0,2033
Наличие ГИБП	224 (46,7%)	100 (36,8%)	324 (43,1%)	0,0084

ентов мужского пола ( $p=0,0217$ ), несмотря на то, что группы не различаются ни по возрасту начала ГИБТ ( $p=0,0816$ ), ни по интервалу времени, прошедшему до ГИБТ ( $p=0,3629$ ).

Из таблицы 7 мы видим, что среди наиболее распространенных вариантов ЮИА (олигоартикулярный, полиартикулярный серонегативный по РФ, системный, недифференцированный), с учетом преобладания пациентов женского пола в исследовании, достоверных различий не выявлено.

Статистический анализ показывает, что энтезитный вариант ЮИА достоверно чаще ( $p=0,0019$ ) наблюдается у пациентов мужского пола, а полиартикулярный серопозитивный по РФ – у пациентов женского пола (табл. 8).

Сравнение получаемой БПВТ (табл. 9) показывает, что пациентам мужского пола назначают сульфасалазин в 20% случаев, в то время как пациентам женского пола – только в 8% случаев. Вероятно, это связано с предпочтением сульфасалазина при энтезитном варианте ЮИА [18]. Метотрексат немного чаще назначается пациентам женского пола (90% против 80%). В назначениях остальных лекарственных препаратов различий не обнаружено.

Назначаемые ГИБП не различаются у пациентов женского и мужского пола (табл. 10).

Анализ бинарных переменных (табл. 11) показывает, что увеит встречается гораздо чаще у пациентов женского пола ( $p=0,0011$ ). Эти данные также подтверждаются ранее проведенными исследованиями [6]. Инвалидность также встречается намного чаще у пациентов женского пола ( $p=0,010$ ). Если по частоте назначения БПВТ пациенты женского и мужского пола не различаются ( $p=0,2033$ ), то ГИБТ гораздо чаще назначается пациентам женского пола ( $p=0,0084$ ).

### Выводы:

1. Всего, по данным Московского городского регистра детей с ревматическими заболеваниями, с диагнозом ЮИА наблюдаются 752 пациента от 1 до 17 лет, из них 480 – женского пола (63,8%) и 272 (36,2%) – мужского пола. Среди них 283 (37,6%) страдают полиартикулярным серонегативным вариантом ЮИА, 269 (35,7%) – олигоартикулярным вариантом ЮИА, 82 (11%) – системной формой ЮИА, 15,7% приходится на иные формы ЮИА.

2. Средний возраст пациентов составляет 10,8 года, средний возраст дебюта заболевания – 68,5 мес. (5 лет 7 мес.). Интервал между дебютом заболевания и установлением диагноза в среднем составляет 9,2 мес., интервал от дебюта заболевания до начала противоревматической терапии – 12,5 мес.

3. У пациентов мужского пола возраст дебюта заболевания существенно выше ( $p < 0,0001$ ). У пациентов женского пола он составляет  $63,2 \pm 47,4$  мес., у пациентов мужского пола –  $78,8 \pm 45,6$  мес.

4. Увеит достоверно чаще встречается у пациентов женского пола ( $p=0,0011$ ).

5. БПВТ получают 73,7% пациентов, в 84,1% случаев препаратом базисной терапии является метотрексат.

6. ГИБТ получают 43,1% пациентов. В структуре ГИБП преобладают ингибиторы ФНО-альфа (этанерцепт и адалимумаб – 71%). Этанерцепт получают 41,7% всех детей, находящихся на ГИБТ, адалимумаб – 29,3%.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

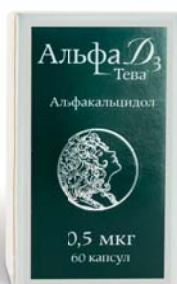
# Альфа Д<sub>3</sub> Тева®

Реклама

## ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ОМОЛОЖЕНИЯ\*<sup>1</sup> КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ



0,25 мкг  
30, 60 капсул  
Для индивидуального  
подбора дозировки<sup>4</sup>



0,5 мкг  
30, 60 капсул  
**Минимальная**  
терапевтическая  
доза при остеопорозе<sup>4</sup>



1 мкг  
30 капсул  
Для лечения остеопороза  
и снижения риска  
его осложнений<sup>5,6</sup>

**Альфа Д<sub>3</sub>-Тева® 0,25 мкг, 1 мкг, 0,5 мкг.**

**Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения:**

**Торговое название:** Альфа Д<sub>3</sub>-Тева®<sup>4,5</sup>. **Международное непатентованное название:** альфакальцидол<sup>4,5</sup>. **Лекарственная форма:** капсулы<sup>4,5</sup>. **Фармакотерапевтическая группа:** витамин – кальциево-фосфорного обмена регулятор<sup>4,5</sup>. **Показания к применению:** заболевания, вызванные нарушением обмена кальция и фосфора вследствие недостаточного эндогенного синтеза 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub>. Остеопороз (в т. ч. постменопаузальный, сенильный, стероидный)<sup>4,5</sup>; остеодистрофия при хронической почечной недостаточности<sup>4,5</sup>; гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз<sup>4,5</sup>; рахит и остеомаляция, связанные с недостаточностью питания или всасывания<sup>4</sup>; гипофосфатемический витамин-D-резистентный рахит и остеомаляция<sup>4,5</sup>; псевдодефицитный (витамин-D-зависимый) рахит и остеомаляция<sup>4</sup>; синдром Фанкони (наследственный почечный ацидоз с нефрокальцинозом, поздним рахитом и адипозогенитальной дистрофией)<sup>4</sup>; почечный ацидоз<sup>4</sup>. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к альфакальцидолу и другим компонентам препарата<sup>4,5</sup>, в том числе к арахису<sup>4</sup>; гиперкальциемия<sup>4,5</sup>; гиперфосфатемия<sup>4</sup>; туберкулез легких (активная форма)<sup>4</sup>; гипопаратиреоз<sup>4</sup>; гипермагниемия<sup>4,5</sup>; гипervитаминоз D<sup>4,5</sup>; детский возраст до 3 лет<sup>4</sup>; детский возраст до 12 лет<sup>4</sup>; беременность и период грудного вскармливания<sup>4,5</sup>; длительная иммобилизация<sup>4</sup>; туберкулез легких (активная форма)<sup>4</sup>. **Способ применения и дозы (Полная информация – см. инструкцию по применению):** Внутрь, рекомендуемую суточную дозу препарата можно принимать сразу за один прием, можно разделить дозу на 2 приема, терапия может продолжаться от 2–3 месяцев до 1 года и более, продолжительность лечения определяется врачом для каждого пациента индивидуально<sup>4</sup>. Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости, однократно в сутки; длительность курса лечения определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае и зависит от характера заболевания и эффективности терапии<sup>4</sup>. **Побочное действие:** анорексия<sup>4</sup>, рвота<sup>4</sup>, изжога<sup>4</sup>, боль в животе<sup>4</sup>, тошнота<sup>4</sup>, сухость во рту<sup>4</sup>, ощущение дискомфорта в области эпигастрия<sup>4</sup>, запор<sup>4</sup>, диарея<sup>4</sup>, общая слабость<sup>4</sup>, утомляемость<sup>4</sup>, головная боль<sup>4</sup>, головокружение<sup>4</sup>, сонливость<sup>4</sup>, тахикардия<sup>4</sup>, кожная сыпь<sup>4</sup>, кожный зуд<sup>4,5</sup>, умеренные боли в мышцах<sup>4,5</sup>, костях<sup>4</sup>, суставах<sup>4</sup>, гиперкальциемия<sup>4,5</sup>, гиперкальциурия<sup>4</sup>, повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови<sup>4</sup>, витамин-D-зависимая токсичность<sup>4</sup>, незначительное повышение липопротеинов высокой плотности<sup>4</sup>, у пациентов с выраженными нарушениями функции почек возможно развитие гиперфосфатемии<sup>4</sup>. **Срок годности:** 3 года<sup>4,5</sup>. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту<sup>4,5</sup>. **Регистрационный номер:** ЛСР-007813/10<sup>4</sup>, П № 012070/01<sup>4</sup>. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.**

А – Альфа Д<sub>3</sub>-Тева® 0,5 мкг. Б – Альфа Д<sub>3</sub>-Тева® 0,25, 1 мкг. ALPD-RU-00121-DOK-PHARM

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ. ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ИНФОРМИРОВАНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. НЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ДЕМОНСТРАЦИИ ПАЦИЕНТАМ.

\*Под омоложением костей и мышц понимается увеличение минерализации костной ткани и повышение ее упругости, а также стимуляция регенерации мышечных волокон, что восстанавливает утраченный мышечный тонус<sup>1</sup>. Schacht E., Ringe J. D. Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. Rheumatol Int., 2012; 32: 207–215.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Альфа Д<sub>3</sub>-Тева®. 2. Под осложнениями остеопороза понимаются падения и связанные с ними переломы. E. Schacht, F. Richey, et al. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. J. Musculoskelet Neuronal Interact, 2005; 5(3): 273–284.

3. Ringe D., Dorst A., Faber H., Schlacht E. et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Rheumatol Int., 2004. Mar.; N 24(2). P. 63–70.

Претензии направлять: ООО «Тева»,  
115054, Москва, ул. Валуевая, д. 35,  
тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35/36  
ALPD-RU-00121-DOK-PHARM

# Оптимальное использование препаратов гиалуроновой кислоты при суставной патологии

К.м.н. В.П. Попов<sup>1,2</sup>, С.А. Корощенко<sup>2</sup>, к.м.н. М.А. Ларин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Сибирский ГМУ» Минздрава России, Томск

<sup>2</sup>Северская клиническая больница, СибФНКЦ ФМБА России, Северск, Томской обл.

## РЕЗЮМЕ

*Остеоартроз (ОА) – распространенное заболевание, приводящее к длительной потере трудоспособности и нередко заканчивающееся инвалидностью больного. Положительное влияние на функциональное состояние сустава и снижение болевого синдрома оказывают препараты гиалуроновой кислоты (ГНК). Для получения лечебного эффекта используется внутрисуставной (ВС) путь введения ГНК, имеются единичные сообщения об использовании внесуставного введения данных препаратов.*

**Цели:** оценить возможность параартикулярного (ПА) введения препарата ГНК Ферматрон 1% и провести сравнительную оценку такого способа лечения с ВС введением.

**Материал и методы:** в исследование включили 148 больных обоего пола в возрасте 59±3,5 года с ОА тазобедренных, коленных суставов 1–2 стадии. Для лечения был использован препарат Ферматрон 1%. Больные были разделены на 2 группы: в 1-й – 84 пациента, которым лечение проводили ВС введением препарата, во 2-й – 64 пациента, инъекции препарата осуществляли ПА. Динамику состояния суставов изучали до и через 1 мес. после завершения лечения по выраженности болевого синдрома.

**Результаты:** у 96,4% больных значительно уменьшились боли в суставах. У 85,7% пациентов одновременно с ликвидацией болевого синдрома восстановился объем движений, а время ходьбы без боли составило 45,0±12,7 мин. Уменьшение хромоты отметили 64,2% человек. Продолжительность полученного результата составила 6,8±1,4 мес. По клинической эффективности в 2 группах больных ПА и ВС инъекции Ферматрона 1% были сопоставимы.

**Заключение:** ПА введение препарата ГНК может быть способом выбора при лечении суставной патологии. Околосуставное введение Ферматрона не вызывает осложнений и легко выполнимо.

**Ключевые слова:** остеоартроз, гиалуроновая кислота, параартикулярное введение, Ферматрон.

**Для цитирования:** Попов В.П., Корощенко С.А., Ларин М.А. Оптимальное использование препаратов гиалуроновой кислоты при суставной патологии // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 1. С. 12–14.

## ABSTRACT

### Optimal use of hyaluronic acid for joint pathology treatment

Popov V.P.<sup>1,2</sup>, Koroshchenko S.A.<sup>2</sup>, Larin M.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk

<sup>2</sup> Seversk Clinical Hospital, Seversk, Tomsk Region

*Osteoarthritis (OA) is a common disease, resulting in the long-term disability and often resulting in the permanent disability of the patient. Hyaluronic acid (HA) provides positive effect on the functional state of the joint and the reduction of the pain syndrome. To obtain a therapeutic effect, the intra-articular administration of HA is used, there are some reports on the use of extra-articular administration of these drugs.*

**Aim:** to evaluate the possibility of paraarticular administration (PA) of the HA containing drug Fermatron 1% and to make a comparative evaluation of this method of treatment with intraarticular administration (IA).

**Patients and methods:** 148 patients of both genders aged 59 ± 3.5 years with OA of hip and knee joints of 1-2 degree were included in the study. The drug Fermatron 1% was used for the treatment. The patients were divided into 2 groups: group 1 included 84 patients, the treatment was performed by the administration of the drug, group 2 included 64 patients, the drug was injected by PA. The dynamics of joints was studied for the severity of the pain syndrome before the treatment and 1 month after the completion of treatment.

**Results:** in 96.4% of patients, joint pain significantly decreased. In 85.7% of patients, the volume of movements was restored together with the elimination of the pain syndrome, walking time without pain was 45.0 ± 12.7 min. A decrease in lameness was noted in 64.2% of the patients. The duration of the result is 6.8 ± 1.4 months. Clinical efficacy of Fermatron 1% injections in both groups of PA and VS patients was comparable.

**Conclusion:** PA administration of HA can be a method of choice in the treatment of articular pathology. Periarticular administration of Fermatron does not cause complications and is easily feasible.

**Key words:** osteoarthritis, hyaluronic acid, paraarticular administration, Fermatron.

**For citation:** Popov V.P., Koroshchenko S.A., Larin M.A. Optimal use of hyaluronic acid for joint pathology treatment // R.M.J. MEDICAL REVIEW. 2017. № 1. P. 12–14.

## Актуальность

Широкая распространенность остеоартроза (ОА), вовлечение в процесс крупных суставов приводят к длительной потере трудоспособности и нередко заканчиваются

инвалидностью больного. У пациентов моложе 45 лет он встречается в 3–5% случаев, в возрасте 45–64 лет – в 30%, старше 65 лет – в 60–70% [1]. Длительное медикаментозное лечение имеет ограничения, связанные с побочными



реакциями лекарственных препаратов. Положительное влияние на функциональное состояние сустава и снижение болевого синдрома оказывают препараты гиалуроновой кислоты (ГНК) [2]. Введенная в полость сустава экзогенная ГНК обычно остается там в течение нескольких дней, но ее эффект может сохраняться до 6 мес., что позволяет предположить наличие у ГНК болезнь-модифицирующих свойств [3]. В экспериментальных исследованиях обнаружено несколько механизмов действия ГНК, способных сдерживать развитие патологических изменений при ОА. В настоящее время не представляется возможным уточнить, какой из этих механизмов определяет клинический эффект препаратов ГНК. По-видимому, их лечебное действие может быть результатом комплексного влияния на различные звенья патогенеза ОА.

Для получения лечебного эффекта используется внутрисуставной (ВС) путь введения ГНК. Имеются единичные сообщения об использовании внесуставного введения данных препаратов [4]. Целесообразность такого способа применения очевидна: трудности пункции ряда суставов, отсутствие непреднамеренного повреждения суставного хряща при ВС инъекции, воздействие препарата на пораженные связки, сухожилия, капсулу сустава, что расширяет возможности медикаментозной терапии суставной патологии.

**Цели исследования:** оценить возможность параартикулярного (ПА) введения препарата ГНК Ферматрон 1% и провести сравнительную оценку такого способа лечения с ВС введением.

### Материал и методы

Исследование проведено на 148 больных ОА обоего пола в возрасте  $59 \pm 3,5$  года.

**Критерии отбора:** ОА тазобедренных, коленных суставов 1–2 стадии. Критерии исключения: наличие инфекции в области сустава, индивидуальная непереносимость препаратов ГНК.

Больные были разделены на 2 группы. В 1-й, состоявшей из 84 человек, лечение проводили ВС введением препарата ГНК, во 2-й, состоявшей из 64 пациентов, инъекции препарата осуществляли ПА. Распределение по группам носило случайный характер. Для лечения был использован препарат Ферматрон 1% с молекулярной массой 1000 (кДа). Курс лечения состоял из 3 инъекций с интервалом в 1 нед. Препарат ПА вводили в область наиболее болезненных точек: при гонартрозе – с внутренней стороны коленного сустава и в область собственной связки надколенника; при коксартрозе – в область переднего отдела

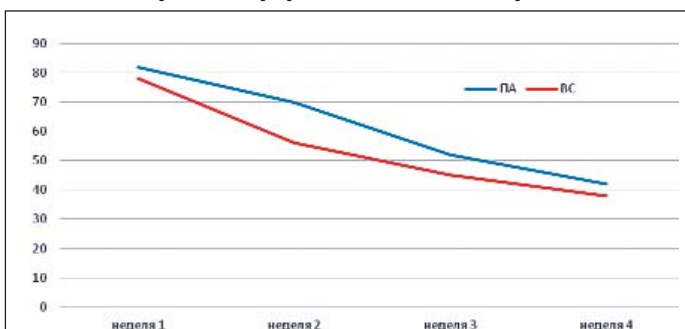


Рис. 1. Динамика болевого синдрома у больных ОА при внутрисуставном и параартикулярном введении Ферматрона 1% на основании визуальной шкалы

сустава. Динамику состояния суставов изучали до и через 1 мес. после завершения лечения по выраженности болевого синдрома, с учетом боли в покое, ночью, стартовой, после дня физической активности, при опоре на ногу, ходьбе по лестнице, пассивных движениях и пальпации, по визуальной шкале E.C. Huskisson. Определение функционального состояния суставов проводили по: времени ходьбы без боли (в минутах); объему движений (в градусах); индексу Лекена и индексу WOMAC (в баллах) [5], измерению кожной температуры в области сустава.

### Результаты и обсуждение

Проведенный анализ влияния ВС введения ГНК на клинические проявления заболевания показал, что в результате лечения у 96,4% больных значительно уменьшились боли в суставах в покое, при опоре на ногу, ночные, стартовые. Все они отметили улучшение самочувствия, у 64,3% нормализовался сон. Через 4–5 дней после первой инъекции у 36,9% пациентов стали усиливаться боли в суставах, однако их интенсивность была меньше, чем до лечения. Повторные инъекции закрепили полученный положительный эффект. Только 3,6% больных после завершения лечения продолжали жаловаться на боли при ходьбе по лестнице, после дня физической активности.

Лечебный эффект ПА инъекций Ферматрона 1% заключался в изменении выраженности болевого синдрома и улучшении функциональной способности суставов у 92,2% исследуемых лиц. Положительная динамика усиливалась к завершению курса лечения.

Согласно данным ряда исследователей, при ОА происходит снижение концентрации и молекулярной массы ГНК в синовиальной жидкости, что ухудшает ее вязко-эластические свойства. Введение экзогенной ГНК в сустав нормализует синтез эндогенного протеогликана хондроцитами, оказывая положительное влияние на вязко-эластические свойства синовиальной жидкости, что замедляет или останавливает процесс деградации суставного хряща [3]. Препарат ГНК Ферматрон 1%, вероятно, также способен снизить выраженность воспаления и уменьшить интенсивность болевых стимулов. При ВС введении препарата происходит воздействие на внутренние структуры сустава, при ПА – на капсулу, связки, сухожилия, мышечную ткань.

Особенностью изменения суставного синдрома у больных ОА при лечении ГНК являлось постепенное наступление эффекта вскоре после второй инъекции, с усилением положительного результата при завершении лечения. Имеется прямая взаимосвязь функции сустава с выраженностью болевого синдрома, ликвидация которого приводит

Таблица 1. Динамика индекса WOMAC при лечении больных ОА Ферматроном 1% (в баллах)

Шкала индекса WOMAC	1-я группа, внутрисуставное введение (n=84)		2-я группа, параартикулярное введение (n=64)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Выраженность боли	79,6±2,9	38,3±3,1*	81,2±3,7	41,7±3,3*
Скованность	65,0±2,1*	45,8±4,1*	62,7±2,7	42,3±2,4*
Функциональная недостаточность	84,1±3,4*	45,2±3,6*	87,3±4,3	49,6±2,6*
Суммарный показатель	76,2±2,8	43,1±3,6*	77,1±3,6	44,5±2,8*

Примечание: \* - достоверность отличий от исходных данных.

Таблица 2. Клинический результат лечения больных ОА Ферматроном 1% в зависимости от локализации ОА

Группы больных	Локализация ОА	Стадия ОА	Результат лечения, n (%)			Всего, n (%)
			хороший	удов.	неудов.	
ВС (n=84)	Гонартроз	I	19 (76,0)	6 (24,0)	0	25 (100)
		II	11 (57,9)	7 (36,8)	1 (5,3)	19 (100)
	Коксартроз	I	16 (69,6)	7 (30,4)	0	23 (100)
		II	10 (58,8)	5 (29,4)	2 (11,8)	17 (100)
ПА (n=64)	Гонартроз	I	13 (76,5)	4 (23,5)	0	17 (100)
		II	9 (60,0)	4 (26,7)	2 (13,3)	15 (100)
	Коксартроз	I	12 (70,6)	5 (29,4)	0	17 (100)
		II	9 (52,9)	5 (29,4)	3 (17,6)	17 (100)

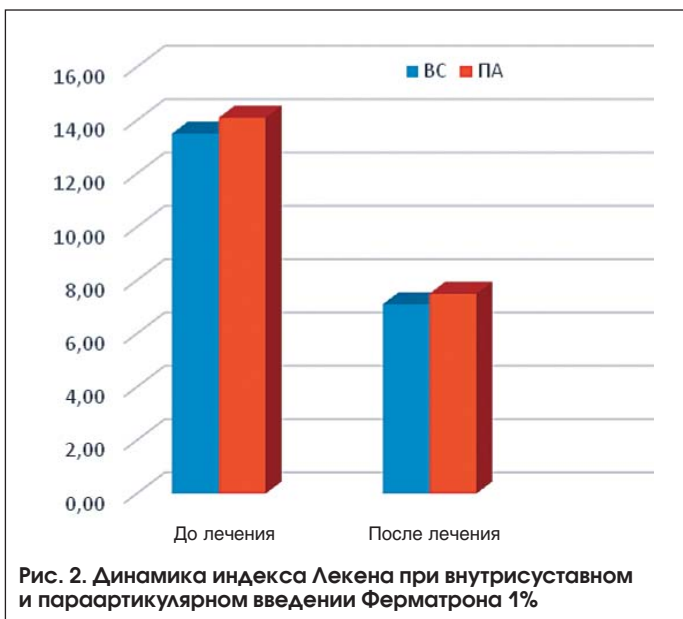


Рис. 2. Динамика индекса Лекена при внутрисуставном и параартикулярном введении Ферматрона 1%

ла к улучшению функциональной способности, что соответствует данным других авторов [6, 7]. У 85,7% пациентов одновременно с ликвидацией болевого синдрома восстановился объем движений, а время ходьбы без боли составило  $45,0 \pm 12,7$  мин. Уменьшение хромоты отметили 64,2% человек. Изменение болевого синдрома при ОА под влиянием ВС и ПА введения ГНК показано на графике, построенном на основании оценки визуальной шкалы (рис. 1).

При лечении Ферматроном 1% за период наблюдения не было отмечено системных реакций. В ряде случаев после введения препарата наблюдали непродолжительное усиление суставных болей, которые самостоятельно проходили.

Измерение кожной температуры показало ее кратковременное повышение (2–3 дня) в области сустава (как при ПА, так и при ВС введении ГНК) на  $1,2 \pm 0,1^\circ\text{C}$ , которое самостоятельно нормализовалось и не потребовало назначения лекарственных средств.

Клиническая эффективность разных способов введения ГНК согласно индексу WOMAC представлена в таблице 1. Суммарный индекс WOMAC достоверно уменьшался к концу лечения. Различия между ВС и ПА введениями препарата были незначительны. Наиболее значимые изменения происходили с параметром «выраженность боли». Такие показатели, как «скованность» и «функциональная недостаточность» суставов также улучшались, но в меньшей степени.

После завершения курса лечения Ферматроном 1% (как путем ВС введения, так и ПА) было отмечено достоверное

уменьшение функциональной активности ОА, оцениваемое по индексу Лекена, по сравнению с исходным уровнем (рис. 2).

При лечении Ферматроном 1% путем использования ПА инъекции, в отличие от ВС введения, не выявлено значимой зависимости клинического результата от локализации патологического процесса (табл. 2).

Имеется прямая связь изменения суставного синдрома со стадией заболевания. При ПА введении препарата положительная динамика была у 92,2% больных 1–2 стадии ОА, а при ВС введении – у 96,4%. Положительный эффект сохранялся  $6,8 \pm 1,4$  мес. и  $7,1 \pm 1,2$  мес. соответственно.

### Выводы

При ПА введении препаратов ГНК у больных ОА наблюдался положительный эффект, проявлявшийся в уменьшении или полном купировании болевого синдрома, улучшении функции сустава. Полученный результат сохранялся в течение  $6,8 \pm 1,4$  мес.

По клинической эффективности ПА и ВС инъекции Ферматрона 1% сопоставимы. Введение препарата ГНК ПА может быть способом выбора при лечении суставной патологии.

Околосуставное введение Ферматрона 1% не вызывает осложнений, легко выполнимо. Возможно кратковременное усиление болей в суставе, которое самостоятельно проходит и не требует специальной терапии.

### Литература

- Насонова В.А. Проблема остеоартроза в начале XXI века // Consilium Medicum. 2000. № 2(6). С. 61–64 [Nasonova V.A. Problema osteoartritoza v nachale XXI veka // Consilium Medicum. 2000. № 2(6). S. 61–64 (in Russian)].
- Балабанова Р.М. Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза // Современная ревматология. 2014. № 8 (3). С. 73–76 [Balabanova R.M. Mesto preparatov gialuronovoy kisloty v terapii osteoartritoza // Sovremennaja revmatologija. 2014. № 8 (3). S. 73–76 (in Russian)].
- Dougados M. Sodium hyaluronate therapy in osteoarthritis: arguments for a potential beneficial structural effect // Semin Arthritis Rheum. 2000. Vol. 30 (2 Suppl 1). P. 19–25.
- Страхов М.А., Скороглазов А.В., Костив И.М. и др. Использование низкомолекулярных препаратов связанной гиалуроновой кислоты у спортсменов с болевым синдромом внесуставной локализации // Поликлиника. 2013. № 2(1). С. 1–7 [Strahov M.A., Skorogljadov A.V., Kostiv I.M. i dr. Ispol'zovanie nizkomolekuljarnyh preparatov svjazannoj gialuronovoy kisloty u sportsmenov s boleвым sindromom vnesustavnoj lokalizacii // Poliklinika. 2013. № 2(1). S. 1–7 (in Russian)].
- Stucki G., Meier D., Stucki S. et al. Evaluation of a German version of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Arthrosis Index // Z. Rheumatol. 1996. Vol. (55). P. 40–49.
- Bannuru R.R., Schmid C.H., Kent D.M. et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions of knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis // Ann Intern Med. 2015. P. 46–54. doi: 10/7326/M14-1231.
- Waddell B.S., Waddell W.H., Waddell D.D. Comparison of Efficacy and Tolerability of Hylan G-F 20 in Patients with and without Effusions at the Time of Initial Injection // J Knee Surg. 2015. Vol. 28(3). P. 213–222. doi: 10.1055/s-0034-1376328. Epub 2014 May 7.

# Ферматрон®

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ЭКСПЕРТНОЕ  
РЕШЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТРОЗА

**Ферматрон® абсолютно идентичен синовиальной жидкости. Представляет 4-е поколение препаратов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения.**

Производится в Великобритании, гарантирует безупречное качество. Обладает высоким профилем безопасности.

- Препарат нового поколения, получен методом бактериальной ферментации *Streptococcus equi*
- Стерилизован методом микромембранной фильтрации
- Стабилизирован фосфатным буфером, сохраняет в синовиальной жидкости постоянный pH 7,4
- Поддерживает метаболические, барьерные и протекторные свойства синовиальной жидкости
- Стимулирует клетки синовии, активирует синтез эндогенного гиалуронана
- Блокирует разрушение хряща, поддерживает гомеостаз в суставном матриксе

Пер. номер: ФСЗ 2010/08749



**Ферматрон® 1% – 2 мл**  
ММ = 1 млн дальтон  
3-5 инъекций на курс  
продолжительность лечения  
3-5 недель



**Ферматрон® Плюс 1,5% – 2 мл**  
ММ = 2 млн дальтон  
2-3 инъекции на курс  
продолжительность лечения  
2-3 недели



**Ферматрон® С 2,3% – 3 мл**  
**Cross-linked**  
1 инъекция на курс



# Лепра и ревматоидный артрит с узелками. «Две стороны медали» системного гранулематозного воспаления

К.М.Н. М.В. Головизнин<sup>1</sup>, К.М.Н. Ю.Р. Булдакова<sup>1</sup>, Д.М.Н. В.Т. Тимофеев<sup>2</sup>, Н.С. Лахонина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** роль инфекции в патогенезе ревматоидного артрита (РА) может быть косвенно подтверждена наличием при РА Т-клонов, тропных к микобактериальным антигенам. С другой стороны, ряд системных проявлений РА сближает его клиническую картину с системными микобактериозами, в первую очередь с лепрой.

**Цель:** изучение по данным литературы и собственных наблюдений ревматологических проявлений у больных лепрой, а также изучение соотношения экстраартикулярных проявлений (ЭП) при двух разных вариантах течения РА: РА с наличием ревматоидных узелков (РУ) и РА без таковых.

**Материал и методы:** нами было проведено наблюдение больных лепрой с ревматоидоподобными поражениями кожи, костей и суставов, изучены особенности сочетаемости системных проявлений двух вариантов РА: с наличием РУ и без таковых и проанализирован CD-фенотип этих пациентов.

**Результаты:** при РА без РУ выявлено повышение маркеров клеточной активации (HLA-DR, CD38), тогда как при РА с наличием РУ отмечалось снижение уровня клеток CD3+, коррелировавшее с количеством РУ. При РА без РУ больше отмечались системные проявления общевоспалительного характера, тогда как при РА с наличием РУ – «иммунные» проявления (лимфаденопатия, синдром Шегрена, полиневрит, иридоциклит, узловатая эритема).

**Заключение:** сходные с РА системные проявления (иридоциклит, полиневрит, кожный васкулит) типичны и для больных лепрой, так же как и иммунокомплексный синовит, приводящий к ревматоидоподобному типу деформации кистей рук. Возможно, клеточные реакции, обусловленные гиперактивностью Th17 и энергией других Т-клеточных популяций, играют роль в сходных патогенетических процессах, имеющих место при РА и при лепре.

**Ключевые слова:** лепра, ревматоидный артрит, гранулема, ревматоидные узелки, генно-инженерные биологические препараты, интерлейкин 17.

**Для цитирования:** Головизнин М.В., Булдакова Ю.Р., Тимофеев В.Т., Лахонина Н.С. Лепра и ревматоидный артрит с узелками. «Две стороны медали» системного гранулематозного воспаления // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 1. С. 16–21.

## ABSTRACT

**Leprosy and Rheumatoid arthritis with nodules. Two «sides of the medal» of systemic granulomatous inflammation**

Goloviznin M.V.<sup>1</sup>, Buldakova Yu.R.<sup>1</sup>, Timofeev V.T.<sup>2</sup>, Lakhonina N.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow State Medical and Stomatological University named after A.I. Evdokimov

<sup>2</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

**Introduction:** the role of infection in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) can be indirectly confirmed by the presence of T-clones tropic to mycobacterial antigens. On the other hand, a number of systemic manifestations of RA brings his clinical picture closer to systemic mycobacteriosis, primarily leprosy.

**Aim:** to study the rheumatological manifestations in leprosy patients according to the literature and their own observations, as well as to study the relationship between extraarticular manifestations (EM) in two different variants of the RA: RA with and without nodules (RAwN).

**Patients and methods:** we observed leprosy patients with rheumatoid-like lesions of the skin, bones and joints, studied the compatibility of the systemic manifestations of two variants of RA: with and without nodules, and analyzed the CD phenotype of these patients.

**Results:** in RAwN, an increase in the markers of cellular activation (HLA-DR, CD38) was detected, whereas in RA patients with «nodular» variant (NVRA), there was a decrease in the level of CD3+ cells, correlated with the amount of rheumatoid nodules (RN). In RAwN, systemic manifestations of a general inflammatory nature were more often observed, whereas in NVRA - «immune» manifestations (lymphadenopathy, Sjogren's syndrome, polyneuritis, iridocyclitis, erythema nodosum).

**Conclusion:** systemic manifestations similar to RA (iridocyclitis, polyneuritis, cutaneous vasculitis) are typical for leprosy patients, as well as immunocomplex synovitis, which leads to a rheumatoid-like type of deformity of the hands. Perhaps the cellular responses due to the hyperactivity of Th17 and the energy of other T-cell populations play a role in similar pathogenetic processes that occur in RA and in leprosy.

**Key words:** leprosy, rheumatoid arthritis, granuloma, rheumatoid nodules, genetically engineered biological preparations, interleukin 17.

**For citation:** Goloviznin M.V., Buldakova Yu.R., Timofeev V.T., Lakhonina N.S. Leprosy and Rheumatoid arthritis with nodules. Two «sides of the medal» of systemic granulomatous inflammation // RМJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 1. P. 16–21.

## Введение

Вопрос о сочетании/взаимовлиянии ревматоидного артрита (РА) и системных микобактериозов, в первую очередь туберкулезной инфекции, истоки которого можно проследить с середины прошлого века, был актуализирован в последние годы в связи с наступлением «эры биологической терапии». Как оказалось, одним из распространенных осложнений терапии РА генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) являются различные формы легочного и внелегочного туберкулеза. Вышеуказанный факт стимулировал ряд исследований по данной проблематике, выводы которых свидетельствуют, что:

– риск туберкулезной инфекции у больных РА, даже не получавших ГИБП, в несколько раз выше, чем в общей популяции [1];

– результаты туберкулиновых проб, в первую очередь реакции Манту, при РА существенно варьируют.

По данным ряда исследователей, до 69,5% больных РА в исследуемых выборках имеют «туберкулиновую анемию», когда размер папулы в реакции Манту не достигает 5 мм, что резко снижает ее значимость в диагностике латентных форм туберкулеза при РА. Одним, но не единственным из объяснений туберкулиновой анемии у больных РА является иммунодепрессия из-за длительного приема стероидов и иммунодепрессантов [2]. На наш взгляд, причины «неответственности» на белки микобактерий могут лежать глубже – в плоскости этиопатогенеза ревматических болезней. Этиология РА до сих пор неизвестна; несмотря на бурный прогресс наших знаний о цитокинах и аутоиммунитете, остается немало вопросов относительно его патогенеза. В последние годы вновь наметилась тенденция к поиску потенциальных инфекционных возбудителей или триггеров этого заболевания. При РА в суставной полости и синовиальной жидкости обнаруживаются антитела и активированные Т-лимфоцитарные клоны, реагирующие с некоторыми микобактериальными белками без предварительной сенсбилизации [3]. Это позволяет предположить у данных индивидов невыявленный или недооцененный контакт с микобактериями в детстве, на этапе формирования их системы приобретенного иммунитета.

Значительно менее известно, что помимо туберкулеза «сродство» с РА имеет и другая микобактериальная инфекция – лепра (проказы). Интерес к этому, полузабытому в развитых странах мира, заболеванию пробудили недавно опубликованные результаты лечения ГИБП. Как оказалось, антагонисты фактора некроза опухолей (инфликсимаб) способны вызывать у больных РА, псориазом и анкилозирующим спондилитом (АС) развитие вторичной лепрозной инфекции [4] в виде индуративных бляшечных образований на коже, узловатой эритемы и периферического полиневрита с характерными гистопатологическими признаками проказы. Более того, в литературе имеются многочисленные данные о ревматологических проявлениях лепры и выявлении при ней типичных для РА серологических признаков, в частности антицитруллиновых антител. Авторами, в частности, отмечено, что, в отличие от кожных и неврологических проявлений лепры, ревматологические «маски» проказы нередко представляют трудность для дифференциальной диагностики. К таким маскам относятся: лепрозная узловатая эритема, кожный васкулит и полимиозит [5]. В то же время отмечено, что достаточно частым ревматологическим проявлением лепры является симметричный полиартрит мелких суставов, напоминающий РА с типичными лаборатор-

ными признаками (ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ), антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и отсутствием микобактерий в суставной полости и синовии. Ревматологические проявления при лепре подвергаются обратному развитию на фоне этиотропной химиотерапии рифампицином, дапсоном и преднизолоном, а в отношении их патогенеза обсуждается возможность перекрестной реакции между протеогликанами хряща и микобактериальными белками. Следует также отметить, что и при РА, и при лепре поражение различных органов (артрит, иридоциклит, кожный васкулит и пр.) связано с иммунокомплексными реакциями. С другой стороны, одним из центральных морфологических элементов системных микобактериозов является гранулема, образование которой типично и для РА. К диагностическим критериям РА относятся так называемые ревматоидные узелки (РУ), морфологическая картина которых подобна инфекционной гранулеме, с той лишь разницей, что микроорганизмы в РУ не обнаруживаются. С иммунологической точки зрения РА традиционно относят к аутоиммунным болезням, однако аутоиммунитет не исчерпывает всей полиморфности иммунопатогенеза РА, при котором имеют место не только гиперактивность иммунной системы, но и снижение эффекторной функции лимфоцитов, что обуславливает предрасположенность больных РА к интеркуррентным инфекциям. РА с РУ некоторые клиницисты описывают как отдельный вариант течения РА. В то же время вопросы о том, насколько РА с РУ отличается от РА без РУ по тяжести суставного синдрома, экстраартикулярным проявлениям (ЭП), или об иммунопатогенезе остаются предметом дискуссий [6].

**Цели настоящей работы** – изучение по данным литературы и собственных наблюдений ревматологических проявлений у больных лепрой, а также изучение соотношения ЭП при двух различных вариантах течения РА: РА с наличием РУ и РА без таковых.

## Материал и методы

Наблюдение и анализ ревматологических проявлений у больных лепрой были проведены М.В. Головинским в 2009 г. во Всеафриканском центре изучения лепры и туберкулеза (All Africa Leprosy, Tuberculosis and Rehabilitation Training (ALERT) Centre) в Аддис-Абебе (Эфиопия) по рекомендации президента Африканской лиги ревматологических ассоциаций (AFLAR) и с любезного разрешения сотрудников Центра ALERT, предоставивших возможность наблюдения за пациентами и ознакомления с литературой по данному вопросу в библиотеке центра. Клинико-иммунологическое изучение больных РА с наличием РУ проводилось на базе ревматологического отделения ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗ г. Москвы. В динамике авторами было обследовано 120 больных достоверным РА (85 пациентов с наличием РУ и 35 больных без РУ), всем больным выполнено необходимое общеклиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование. У всех пациентов изучалась иммунограмма периферической крови с определением уровня сывороточных иммуноглобулинов (IgG, A, M), титра ревматоидного фактора, фенотипа лимфоцитов периферической крови (ПК) с оценкой дифференцировочных антигенов Т-лимфоцитов CD3, CD4, CD8, определяемых с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент») методом иммунофлуоресценции. Анализ иммунограммы проводился путем подсчета кле-



ток, несущих соответствующий антиген, в процентном и абсолютном значении в сравнении с показателями здоровых доноров.



Рис. 1. Лепра. Сгибательные контрактуры пальцев кисти, мутиляции конечных фаланг, атрофия мышц тенара и гипотенара



Рис. 2. Лепра. Сгибательная контрактура пальцев кисти, амиотрофия тыла кисти



Рис. 3. Лепра, мутиляции пальцев стопы, келлоидные рубцы кожи

### Результаты

В клинике Центра ALERT нам были доступны для наблюдения хронические формы проказы у пациентов, которые, по данным их анамнеза, неоднократно (стационарно и амбулаторно) проходили курсы полихимиотерапии, а некоторые из них постоянно проживают в лепрозории, при котором был основан центр.

«Классическая» лепроматозная форма лепры с «лицом льва», по мнению эфиопских клиницистов, в настоящее время встречается редко, в основном в отдаленных регионах, не охваченных медицинской помощью. Симптом «птичьей лапы», мутиляция дистальных фаланг пальцев кистей и стоп, сходная с таковой при системной склеродермии, – по-видимому, наиболее распространенные костно-суставные проявления проказы (рис. 1). Патогенетически они являются последствием лепрозного полиневрита. Нами также были отмечены гипопигментации, рубцы и истончение кожи «по типу пергамента», трофические язвы, локальная амиотрофия мышц тыла кисти, тенара и гипотенара, кожный васкулит, что также типично и для РА (рис. 2–4). У пациентов мы не увидели описанного в литературе «ревматоидоподобного» поражения кисти. Сотрудники Центра ALERT во время наших дискуссий выражали сомнение в существовании типичной «ульнарной девиации» при проказе, т. к., по их мнению, причиной костно-суставной деструкции при ней является не паннус, а последствия периферического полиневрита конечностей. Вместе с тем в библиотеке Центра в одном из изданий нами обнаружена фотография поражения кистей при лепре, которое



Рис. 4. Лепра. Трофические язвы кожи нижних конечностей



Рис. 5. Лепра. Поражение проксимальных межфаланговых суставов кисти руки



внешне и по рентгенологическим признакам является «ревматоидоподобным» (рис. 5, 6).

В данном случае деформация проксимальных межфаланговых суставов указательного, среднего и безымянного пальцев была вызвана гранулематозным поражением костно-хрящевой ткани, формированием вторичных кист в области этих суставов и неправильно сросшимся патологическим переломом после коллапса кистозной полости, возникшего из-за микротравмы. При недостаточно тщательном осмотре такие рентгенологические признаки могут быть приняты за выраженную узурацию. Также мы считаем интересным привести фотографию дефекта костей носа при прокаже, что может быть расценено как проявление травмы или гранулематоза Вегенера (рис. 7).

У одного из наблюдаемых в клинике пациентов кожные поражения, изначально расцененные как лепрозные, оказались проявлениями пузырчатки (рис. 8).

Тем не менее он продолжает наблюдаться у специалистов центра и при госпитализации может находиться в одной палате вместе с больными лепрой, которые, по мнению медиков, на данной стадии болезни не являются источником распространения инфекции. Те больные проказой, которые вынуждены постоянно находиться в лепрозории, для развития мелкой моторики в пораженных кистях рук заняты работой в швейных и ткацких мастерских, проявляя в работе немалую сноровку. Дети в лепрозории, рожденные от больных проказой, находятся на искусственном вскармливании.

Относительно результатов клинико-иммунологического обследования больных РА с наличием РУ мы считали целесообразным описать внесуставные проявления, в сравнении с больными РА, лишенными РУ. Одновременное сочетание нескольких видов внесуставных проявлений нами отмечено примерно у половины больных РА с наличием РУ (51%). В группе больных РА без РУ таких больных было большинство (более 70%). Данные представлены в таблице 1.



Рис. 6. Лепра. Поражение проксимальных межфаланговых суставов. Рентгенологическая картина

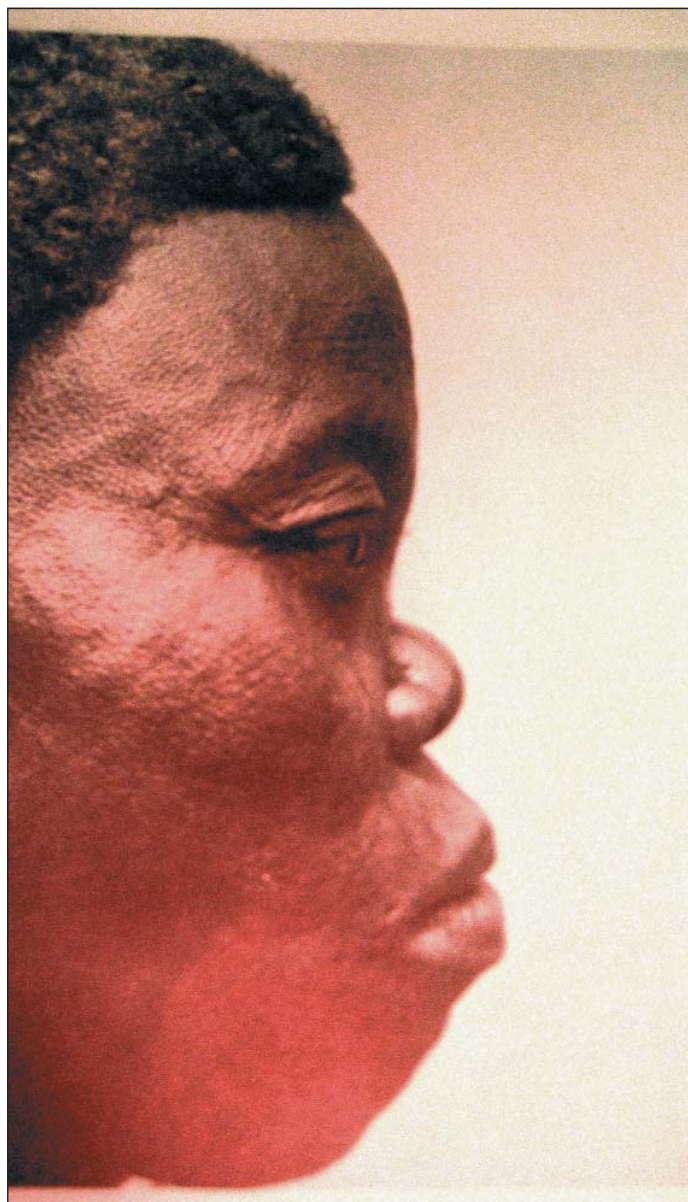


Рис. 7. Лепра. Деструкция костей переносицы



Рис. 8. Пузырчатка, расцененная ранее как кожные проявления лепры

Как видно из таблицы, самым частым системным проявлением в группе РА без РУ, по нашим наблюдениям, была амиотрофия (у 26 из 35 больных (74,2%)), далее по частоте встречаемости следовали анемия (у 24 из 35 больных (68,59%)) и потеря массы тела (у 22 из 35 больных (62,8%)). В группе РА с наличием РУ амиотрофия встречалась в 59 случаях из 85 наблюдений (69,4%), анемия регистрировалась в 45 случаях из 85 (52,9%), потеря массы тела – у 37 из 85 больных (43,5%).

У больных РА с наличием РУ среди внесуставных проявлений выявлены полинейропатия (3), лимфаденопатия (8), узловатая эритема (1), иридоциклит (1), эписклерит (1), кожный васкулит (7), практически не выявлявшиеся в предыдущей группе. Все эти проявления (суммарно 21) связаны с пролиферацией лимфоцитов, аутоиммунными и гранулематозными реакциями. В группе РА без РУ внесуставные проявления подобного рода выявлялись значительно реже (1 случай кожного васкулита и 2 случая синдрома Шегрена). В то же время у больных РА без РУ отмечается преобладание внесуставных проявлений, связанных с неспецифическим воспалением и интоксикацией (лихорадка, анемия, потеря массы тела).

В связи с вышеуказанным нами были проанализированы показатели активности иммунной системы в обеих группах больных. Высокие титры РФ (1:640 и выше) были в большей степени свойственны пациентам с РУ, однако это различие не достигло статистической достоверности. Уровень трех основных классов иммуноглобулинов был достоверно повышен в обеих группах РА по сравнению с контролем. Наиболее высокая степень достоверности была отмечена в группе больных РА без РУ. По уровню IgG получены достоверные отличия между исследуемыми

группами больных РА – достоверно более высокий уровень IgG у больных РА без РУ ( $p \leq 0,05$ ). У больных РА с наличием РУ отмечалось достоверное снижение уровня экспрессии CD3 как по сравнению со здоровыми лицами, так и по сравнению с РА без РУ. У больных РА без РУ уровень экспрессии CD3 сопоставим с таковым в группе контроля. Методом корреляционного анализа нами выявлена обратная зависимость экспрессии CD3 от признака множественности РУ у больных РА. Большой уровень экспрессии CD3 наблюдался при единичных РУ, меньший уровень – при множественных РУ ( $r = -0,029$ ). Абсолютные значения количества клеток CD4+ и CD8+ у больных с РУ были меньше, чем в группе РА без РУ, тогда как процентное содержание CD4+, CD8+ клеток у больных РА с наличием РУ значительно превышало таковое у больных РА без РУ и у здоровых лиц, а также процентное содержание клеток CD3+.

### Заключение

Таким образом, результаты наших наблюдений (при всей их возможной неполноте) согласуются с данными других авторов. Целый ряд кожных и костно-суставных проявлений лепры сходен с таковыми, выявляемыми при РА и других системных ревматических заболеваниях. Хотя мы не наблюдали ревматоидоподобных поражений суставов кистей рук при проказе, имеющиеся в нашем распоряжении данные литературы позволяют говорить о том, что изменения, внешне напоминающие ульнарную девиацию, могут иметь место и при проказе, хотя их патогенез отличается от таковых при РА. Это может представлять трудности дифференциальной диагностики этих двух заболеваний, особенно с учетом того, что титры РФ и АЦЦП при лепре могут быть повышены. Вопреки утверждениям, встречающимся в литературе, проказа не является болезнью, типичной только для тропиков. В Европе она дольше всего сохранялась в Норвегии, где родился, вырос и работал первооткрыватель лепрозной микобактерии А. Хансен, а на территории России очаг этой болезни с незапамятных времен существовал в Якутии. В отличие от микобактерии туберкулеза, которая активно способна развивать резистентность к химиотерапии, *Micobacterium leprae*, по крайней мере на данном этапе ее эволюции, генетически стабильна, и лечение проказы, разработанное во второй половине XX в., продолжает сохранять высокую эффективность. Тем не менее манифестация как туберкулеза, так и лепры у больных, получающих ГИБП, не позволяет снять проблему лепры с повестки дня.

РУ, входящий в группу диагностических критериев РА и первичный морфологический элемент лепрозного воспаления, представляет собой гранулему. Как мы показали выше, разным вариантам течения РА свойственны различные внесуставные проявления: преобладание аутоиммунных и гранулематозных ЭП в группе РА с РУ и выраженность неспецифических общевоспалительных ЭП в группе РА без РУ. Между двумя группами нами были выявлены различия иммунологических показателей. Более низкий уровень IgG у больных РА с наличием РУ, возможно, связан с тем, что в этой группе было большее число пациентов с высокими титрами РФ, который, как известно, является антителом к IgG. У больных РА с РУ нами было выявлено достоверное снижение уровня экспрессии CD3 на лимфоцитах ПК. С учетом того, что между уровнем CD3 и количеством РУ выявлена обратная корреляционная за-

**Таблица 1. Виды внесуставных проявлений у больных РА с наличием РУ и без РУ**

Внесуставные проявления	РА с наличием РУ, n=85	РА без РУ, n=35
	Всего, %	Всего, %
Анемия	45 52,9%	24 68,5%
Лихорадка	24 28,2%	11 31,4%
Потеря массы тела	37 43,5%	22 62,8%
Гипотрофия мышц плечевого и/или тазового пояса	37 43,5%	25 71,4%
Амиотрофия	59 69,4%	26 74,2%
Лимфаденопатия	8 9,4%	–
Полинейропатия	3 3,5%	–
Кожный васкулит	7 8,2%	1 2,8%
Узловатая эритема	1 1,2%	–
Глазные (иридоциклит, эписклерит)	2 2,4%	–
Синдром Шегрена	–	2 5,7%
Синдром Рейно	1 1,2%	1 2,8%
Асептический некроз головок бедренной кости	1 1,2%	3 8,6%



висимость (наименьшая экспрессия CD3 определялась у пациентов с множественными РУ), снижение его уровня при РА с РУ вряд ли связано с Т-клеточным иммунодефицитом и, скорее всего, обусловлено функциональными расстройствами: повышенной миграцией клеток CD3+ из ПК в ткани; в частности, в РУ, что, вероятно, приводит к большей частоте аутоиммунных ЭП при РА с РУ. Примечательно, что снижение уровня лимфоцитов периферической крови и их «неотвечаемость» на антигены свойственны системным микобактериозам. Обращает на себя внимание тот факт, что для РА с наличием РУ более характерны полинейропатия, эписклерит, узловатая эритема. Эти ЭП также патогномоничны для лепры [7]. Более того, в крови больных лепрой выявляются повышенные титры ревматоидного фактора и антицитруллиновых антител, хотя и в меньшем количестве случаев, чем у больных РА. Есть данные о дебюте лепры в виде сакроилеита, дерматомиозита, тендосиновита. Вся эта феноменология вряд ли является случайной. Хотя роль микобактерий в патогенезе РА неочевидна, на наш взгляд, пролить свет на проблему патогенетической общности РА и системных микобактериозов может изучение роли специфической субпопуляции Т-лимфоцитов-хелперов – клеток Th17 [8]. Продуцируемый ими интерлейкин 17 и другие цитокины уча-

ствуют и в аутоиммунных реакциях, и в иммунном ответе против высокоорганизованных инфекционных агентов (микобактерий, спирохет, гельминтов). Поликлональные иммунные реакции в противомикобактериальном или противогельминтном иммунном ответе связаны со сложным антигенным составом этих возбудителей. Клетки Th17 в этом случае выполняют роль «тяжелой артиллерии». Хотя в ряде случаев поликлональная иммунная реакция на возбудителя способна перерасти в аутоиммунно-агрессию, как это случается при РА, роль клеток Th17 в противомикробном и противопаразитарном иммунитете нельзя недооценивать. Последнее необходимо иметь в виду в связи с «выходом на арену» биологической терапии – ГИБП, угнетающих функцию Th17 опосредованно: устекинумаба или моноклональных антител к рецептору к интерлейкину 17 (бродалумаб).

*Авторы выражают благодарность сотрудникам Всеафриканского реабилитационного и учебного центра лепры и туберкулеза (Аддис-Абеба, Эфиопия) за возможность наблюдения больных и продуктивные консультации.*

*Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>*

## К проблеме длительной лихорадки при ревматических заболеваниях. Болезнь Стилла у взрослых и криопирин-ассоциированные синдромы

Профессор М.З. Каневская

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

### РЕЗЮМЕ

Лихорадка – одна из наиболее частых причин обращения к врачу. Имеются неинфекционные заболевания, для которых лихорадка – манифестный и яркий симптом. Многие из этих заболеваний относятся к группе редких, орфанных болезней. Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (БСПВ), относится к трудным для диагностики лихорадочным, полисимптомным заболеваниям. Интерес к заболеванию определяется разнообразием, яркостью клинической картины, тяжестью проявлений и неоднозначным прогнозом, а также отсутствием единого взгляда на терапию. В терапии БСПВ помимо нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК) применяют метотрексат, циклоспорин, Д-пеницилламин, соли золота, азатиоприн, лефлуномид, циклофосфамид. У пациентов, не отвечающих на терапию синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) и ГК, используют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Показан положительный эффект этанерцепта, инфликсимаба, анакинры. До назначения ГК у ряда больных можно добиться моноциклического течения заболевания при применении НПВП и сБПВП, что демонстрирует наш опыт лечения 38 больных. При рефрактерных к терапии формах заболевания возможно применение тоцилизумаба. Лихорадка является манифестным симптомом и для группы врожденных аутовоспалительных синдромов (ABC/HAIDS). Заболевания отнесены к первичным иммунодефицитным состояниям, имеют генетическое происхождение и представлены семейной средиземноморской лихорадкой (FMF), периодическим синдромом, ассоциированным с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), гипер-IgD-синдромом, синдромом Макл – Веллса (MWS) и другими, проявляющимися только в младенческом возрасте. Описаны проявления FMF и TRAPS-синдрома, представлены возможности современной, в т. ч. генно-инженерной терапии, сохраняющей жизнь больных. Представлен клинико-диагностический алгоритм для оценки степени риска развития заболеваний.

**Ключевые слова:** длительная лихорадка, ревматические заболевания, болезнь Стилла у взрослых, криопирин-ассоциированные синдромы, терапия.  
**Для цитирования:** Каневская М.З. К проблеме длительной лихорадки при ревматических заболеваниях. Болезнь Стилла у взрослых и криопирин-ассоциированные синдромы // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 1. С. 21–25.



## ABSTRACT

To the problem of prolonged fever in rheumatic diseases. Adult-onset Still's disease and cryopyrin-associated syndromes

Kanevskaya M.Z.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Fever is one of the most common causes of applying to the doctor. There are non-infectious diseases, for which fever is a manifest and bright symptom. Many of these diseases belong to the group of rare, orphan diseases. The adult-onset Still's disease is a febrile, polysymptomatic disease difficult for diagnosis. The disease is interesting due to the variety and brightness of the clinical picture, the severity of the manifestations and the ambiguous prognosis, as well as the absence of a common view of the therapy. In addition to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids (GCs), the therapy of the adult-onset Still's disease (AOSD) includes the use of methotrexate, cyclosporine, D-penicillamine, gold salts, azathioprine, leflunomide, cyclophosphamide. In patients who do not respond to the therapy with synthetic basic anti-inflammatory drugs (SBAIDs) and GCs, genetically engineered biological preparations are used. The positive effect of etanercept, infliximab, anakinros is shown. Prior to the appointment of GCs in a number of patients, it is possible to achieve a monocyclic course of the disease with NSAIDs and SBAIDs, which is demonstrated by our experience in treating 38 patients. In therapy refractory forms of the disease the use of tocilizumab is possible. Fever is a manifest symptom for the group of congenital, auto-inflammatory syndromes (ABC / HAIDS). The diseases are classified as primary immunodeficient conditions, they have a genetic origin and are represented by familial Mediterranean fever (FMF), tumor necrosis factor receptor associated syndrome (TRAPS), hyper-IgD syndrome, Muckle-Wells syndrome (MWS), and other diseases revealing only during the period of infancy. The article describes the manifestations of FMF and TRAPS, and presents the possibilities of modern life-saving therapy, including genetic engineering therapy. A clinical-diagnostic algorithm for assessing the degree of risk of disease development is presented.

**Key words:** long-term fever, rheumatic diseases, adult-onset Still's disease, cryopyrin-associated syndromes, therapy.

**For citation:** Kanevskaya M.Z. To the problem of prolonged fever in rheumatic diseases. Adult-onset Still's disease and cryopyrin-associated syndromes // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 1. P. 21–25.

### Введение

Лихорадка – одна из наиболее частых причин обращения к врачу. Часто она имеет инфекционный генез, однако есть неинфекционные заболевания, для которых лихорадка – манифестный и яркий симптом. Многие из этих заболеваний относятся к группе редких, орфанных болезней. Евросоюз принял следующее определение орфанных болезней: «Орфанное заболевание – это угрожающее жизни и здоровью хроническое заболевание, которое имеет настолько низкую встречаемость, что необходимо применение специальных условий для предотвращения заболеваемости, ранней смертности и повышения качества жизни больных» [1]. В настоящее время не существует единого, широко принимаемого определения орфанных заболеваний. Нет какого-то единого уровня распространенности заболеваний в популяции, при котором его начинают считать редким. Организация EURORDUS выделяет до 7 тыс. орфанных заболеваний. Совокупно такими болезнями страдают от 6 до 8% жителей Земли, 65% случаев приводят к инвалидности, а список этих заболеваний постоянно увеличивается [1].

### Болезнь Стилла у взрослых

Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (БСРВ), была описана Байетерсом в 1971 г. [2]. Автор описал 14 взрослых с симптомами артрита и системными проявлениями, идентичными системной форме ювенильного ревматоидного артрита (БСРВ). В 1987 г. была описана наибольшая группа из 228 больных [3]. БСРВ относится к группе орфанных заболеваний.

И хотя впервые признаки БСРВ были описаны в 1987 г. как проявления ревматоидного артрита [4], интерес к этому заболеванию не ослабевает. Множество публикаций появилось в 2010–2017 гг. БСРВ – редкое заболевание, его распространенность – от 1,5 случая на 100 тыс. до 1,5 случая на 1 млн взрослых [5, 6]. Женщины болеют так же часто, как мужчины, или несколько чаще (60:40) [7]. БСРВ развивается в любом возрасте, в т. ч. и у пожилых [8, 9]. Причины болезни неизвестны. Интерес к заболеванию определяется разнообразием, яркостью клинической кар-

тины, тяжестью проявлений и неоднозначным прогнозом, а также, по-видимому, отсутствием единого взгляда на терапию БСРВ.

**Патогенез** БСРВ обсуждается, хотя показано нарушение регуляции Т-клеток – преобладание ответа Т-хелперов (Th1 над Th2). Цитокины типа Th1, такие как фактор некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , интерлейкины (ИЛ) -6, -8, -18 преобладают в периферической крови и в образцах тканей больных с активным нелеченным заболеванием [10]. Показана корреляция между концентрацией интерлейкина (ИЛ) -6 и ИЛ-18, клинической активностью и уровнем С-реактивного белка (СРБ) [11]. Обсуждается ключевая роль в развитии воспаления ИЛ-18, индуцирующего ИЛ-8, ФНО $\alpha$ . Кроме того, с ИЛ-18 могут быть связаны гепатотоксические проявления БСРВ [12]. ИЛ-1 отводят важную роль в проявлениях болезни, нарастании количества нейтрофилов в периферической крови, индукции лихорадки и регуляции уровня ферритина [13]. Роль вовлечения В-клеток в патогенез БСРВ подтверждается гистологическими и иммуногистохимическими результатами исследования биоптатов лимфатических узлов. Установлено, что помимо продукции антител В-клетки действуют как антиген-презентирующие клетки, активируя Т-клетки. Недавно им ста-

Таблица 1. Клинические варианты БСРВ

Клинический вариант БСРВ	Симптомы	Прогноз
Самоограничивающаяся/моноциклическая [9]	Лихорадка, сыпь, органомегалия, серозиты	Большинство больных достигают ремиссии в течение 1 года. Прогноз благоприятный
Прерывистая/полициклическая [15]	Возвратная лихорадка с суставным синдромом или без него	Полная ремиссия между эпизодами, которые имеют тенденцию к урежению и меньшей выраженности, чем начальные
Хроническая суставная [9]	Преимущественно суставные симптомы	Может наблюдаться деструкция суставов, необходимо хирургическое вмешательство. Прогноз неблагоприятный

ли отводить роль в регуляции синтеза провоспалительных цитокинов [14].

**Диагностика** БСРВ вызывает существенные трудности ввиду разнообразия симптоматики. Описывают пациентов либо ретроспективно, либо наряду с пациентами, которые наблюдаются проспективно. Так, J. Pouchot et al. [15] представили пациентов, наблюдавшихся с января 1973 по декабрь 1985 г. Диагноз БСРВ базировался на критериях Кристи (Christy) [16] и Медсгера (Medsger) [17]. Больные должны были иметь высокую лихорадку ( $\geq 39^\circ\text{C}$ ), артралгии или артрит, титр антител к ревматоидному фактору (РФ) не более 1:80 и антинуклеарному фактору (АНА) не более 1:100 и 2 из следующих признаков: лейкоцитоз ( $\geq 15\ 000/\text{мм}^3$ ), преходящую макулярную или макулопапулярную сыпь, серозит (плеврит или перикардит), гепатомегалию, спленомегалию или генерализованную лимфоаденопатию. У многих пациентов возникает состояние, подобное септическому, но при отрицательных посевах крови и при отсутствии эффективности каких-либо антибиотиков. Необходимо исключение других состояний: вирусных заболеваний, системных ревматических заболеваний (например, дерматомиозит), злокачественных гематологических новообразований. В нашей клинике лечилась пациентка, имевшая на предшествующих этапах госпитализаций 8 различных диагнозов, включая такие экзотические для Москвы, как лихорадка Скалистых гор и лихорадка Q. В настоящее время широко известны диагностические критерии M. Yamaguchi [18] и A.L. Reginato [19]. И, хотя критерии M. Yamaguchi (1992 г.) в настоящее время чаще рекомендуют для диагностики заболевания, представляется большим удобство критериев A.L. Reginato, описывающих клинические проявления заболевания. Диагностические критерии представлены в таблице 1. Фактически диагностические критерии описывают симптомы болезни, не позволяя без исключения альтернативных заболеваний диагностировать БСРВ. Тем не менее следует ориентироваться и на лабораторные признаки: значимое увеличение уровня сывороточного ферритина ( $>1000$  нг/мл), гликоли-

зированной ферритина ( $>20\%$  нормальной концентрации) в сочетании с лабораторной активностью, нейтрофильным лейкоцитозом, увеличением уровня АЛТ и АСТ, снижением уровня сывороточного альбумина, умеренной нормохромной анемией, тромбоцитозом.

Различные исследователи [20–25] выделяют следующие варианты течения БСРВ:

- эпизодические системные атаки с артритом или без него;
- эпизодический олигоартикулярный артрит;
- деформирующий хронический артрит, требующий хирургического вмешательства и длительной противовоспалительной терапии.

В настоящее время, кроме того, чаще выделяют три клинических варианта течения БСРВ, каждый из которых наблюдается примерно у 1/3 больных [15, 26, 27]. Клинические варианты течения БСРВ представлены в таблице 1.

Несмотря на такое будто бы весьма благоприятное течение заболевания, в большинстве случаев его при диагностике по-прежнему относят к группе длительных лихорадок неясного происхождения, что, в сущности, и определяет большое число публикаций, появляющихся в разных странах до настоящего времени и определяющих учет таких пациентов в национальных регистрах [7, 15, 28–30].

Для оценки тяжести проявлений заболевания J. Pouchot [15] был предложен индекс (системный счет) от 0 до 12, где за 1 балл принимается одна из манифестаций заболевания: лихорадка, сыпь, плеврит, пневмонит, перикардит, гепатомегалия или повышение печеночных функциональных тестов, спленомегалия, лимфоаденопатия, лейкоцитоз  $\geq 15\ 000/\text{мм}^3$ , боль в горле, миалгия и боль в животе. В таблице 2 представлена частота проявлений заболевания в группе из 62 больных [9] в сравнении с 221 случаем [2] и нашими данными (38 больных).

**Лечение** БСРВ длительное время проводилось салицилатами с развитием ремиссии при повышении дозы аспирина до 3,0 г/сут [31]. В последующем использовали индометацин в дозе 100–200 мг/сут [32], применяли появившиеся позже фенпрофен, сулиндак, напроксен, но более половины больных нуждались в присоединении глюкокортикоидов (ГК) для контроля лихорадки, а E.G. Vuywaters рекомендовал их назначение в дозе 1 мг/кг веса [33].

В терапии БСРВ помимо нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ГК применяли базисные противовоспалительные препараты (БПВП): метотрексат, циклоспорин, Д-пеницилламин, соли золота, азатиоприн, лефлуномид [9, 34], циклофосфамид [21]. Согласно современным представлениям, БПВП назначаются при болезни Стилла сразу же при постановке диагноза и одновременно с назначением НПВП в терапевтических дозах (или несколько превышающих терапевтические) для купирования лихорадки, проявлений суставного синдрома и системных проявлений заболевания [34–37]. У пациентов, не отвечающих на терапию синтетическими БПВП (сБПВП) и ГК, используют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Обоснованность их применения определяется возможностью подавления провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1 и -6) [38–41]. Был показан и подтвержден положительный эффект этанерцепта, инфликсимаба, анакинры. Установление факта более высокого уровня ИЛ-6 при БСРВ в сравнении с РА [11] послужило основанием для применения тоцилизумаба при рефрактерных к терапии формах заболевания [42–44]. Применение тоцилизумаба достаточно

**Таблица 2. Частота клинических проявлений БСРВ в различных группах, %**

Проявления	62 больных [9]		221 больной [2]		38 больных (%)
Женщины	28	45%	117	53%	48
Возраст дебюта 16–35 лет	50	81	128	75	79
Артралгии	62	100	220	100	100
Артрит	58	94	191	94	90
Лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$ $\geq 39,5^\circ\text{C}$	62	100	196	96	100
	54	87	–	–	50
Снижение веса $\geq 10\%$	41/54	76	49	36	92
Сыпь без зуда	54	87	194	89	80
Боль в горле	57	92	107	56	67
Миалгия	52	84	–	–	56
Лимфоаденопатия	46	74	121	60	78
Гепатомегалия	27	44	81	41	56
Спленомегалия	34	55	104	51	50
Плеврит	33	53	46	23	39
Перикардит	23	37	52	27	25
Пневмонит	17	27	21	12	20
Боль в животе	30	48	21	12	25

быстро реализует клинический и лабораторный эффект в течение 1 нед. после первой инфузии [43].

Несмотря на прогресс медицины, знание о клинических проявлениях БСРВ и появление большого арсенала лекарственных средств, терапия заболевания остается сложной задачей. Появились сообщения об успешном применении при БСРВ абатацепта у больных, не отвечавших на лечение БПВП, ингибиторами ФНО и анакинрой [45]. Этот факт указывает на важную роль активации Т-клеток в рефрактерных случаях и на возможное наличие нескольких субтипов болезни, с чем связано большое разнообразие ее клинических вариантов.

БСРВ описана более 45 лет назад, однако во многих случаях и сегодня возникают диагностические трудности при наблюдении больных с лихорадкой неясного генеза.

Наш собственный опыт позволяет обсуждать более существенную роль НПВП в лечении болезни при использовании их в терапевтических (или при переносимости – в превышающих таковые) дозах, в сочетании с БПВП у пациентов, ранее не получавших ГК. У большинства таких больных, имевших к моменту постановки диагноза высокий индекс Rouchot, удалось достигнуть стойкой ремиссии.

### Врожденные аутовоспалительные синдромы

Лихорадка является манифестным симптомом и для группы врожденных аутовоспалительных синдромов (Human Autoinflammatory Disease (ABC/HAIDS)), течение которых характеризуется периодической лихорадкой в сочетании с симптомами системного воспаления. Эти заболевания отнесены к первичным иммунодефицитным состояниям, имеют генетическое происхождение и при отсутствии признаков аутоиммунной агрессии (отсутствуют аутоантитела, аутореактивные Т-лимфоциты, пирогены) проявляются в т. ч. лихорадкой. К группе аутовоспалительных заболеваний относятся семейная средиземноморская лихорадка (FMF), периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), гипер-IgD-синдром, синдром Макл – Веллса (MWS) и др., проявляющиеся только в младенческом возрасте. В нашей стране заслуга в описании аутовоспалительных, криопирин-ассоциированных заболеваний у детей принадлежит Н.Н. Кузьминой и ее сотрудникам [46–48]. Среди названных заболеваний присутствуют состояния, симптомы которых либо развиваются впервые, либо выявляются у взрослых. К врожденным периодическим лихорадочным синдромам относятся: семейная средиземноморская лихорадка, гипергаммаглобулиемия D и периодический лихорадочный синдром, а также TRAPS-синдром. Ведущий признак заболеваний – лихорадочный синдром, требующий исключения на этапе верификации диагноза инфекционных, гематоонкологических, ревматических и других заболеваний. При ABC развиваются мышечно-артикулярные проявления, разнообразные сыпи, воспаление серозных оболочек, отмечаются высокие лабораторные показатели активности воспаления (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитоз, фибриноген, сывороточный амилоид А), амилоидоз, отсутствуют антитела или активируются аутоантиспецифические клетки [46]. Основным медиатором воспаления является интерлейкин-1.

**Периодическая болезнь (FMF)** – самое распространенное заболевание из числа аутовоспалительных синдромов, известно с давних времен. Это первое аутовоспалительное заболевание, для которого был доказан молекулярно-гене-

тический дефект – мутация в гене пирина (MEFV) [47]. FMF длительно считалась классическим менделевским заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования. В настоящее время обнаружено более 50 мутаций в гене пирина, наиболее распространенными из которых являются M694V, V726A, несколько реже – M6801 [49, 50]. Частота встречаемости FMF 1:1000 – 1:100000. Встречается в определенных этнических группах, относящихся к народам Средиземноморского бассейна (евреи-сефарды, армяне, северные африканцы, турки, арабы), но можно найти описание случаев заболевания у евреев-ашкенази, греков, русских, болгар, итальянцев. Дебют заболевания у 75–89% относится к возрасту менее 20 лет [51, 52].

Основные клинические проявления периодической болезни (FMF) включают:

- эпизоды лихорадки до 40 °С и выше продолжительностью 6–90 ч с выраженным ухудшением самочувствия;
- интервал между атаками – 3–4 нед.;
- асептический перитонит – острая абдоминальная боль (82–98%);
- плеврит – острая боль в грудной клетке (30%);
- перикардит (<1%);
- артрит – чаще моноартрит коленного сустава со значительным выпотом (75%);
- рожеподобная сыпь на голенях и стопах или геморрагические высыпания;
- отек и болезненность мошонки у молодых мужчин.

Возможно развитие гепатоспленомегалии, затяжной фебрильной миалгии, различных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, разнообразных неврологических и психоневрологических проявлений. Из редких проявлений описаны орхит, серозный менингит. У женщин приступы заболевания чаще развиваются во время месячных. Во время атаки заболевания отмечаются повышение СОЭ, СРБ, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение уровня фибриногена, сывороточного амилоида А (SAA), гипергаммаглобулинемия, отсутствие антител. Повышение этих показателей у 2/3 пациентов наблюдается и вне атак [51–53]. Основным осложнением является АА-амилоидоз с преимущественным поражением почек, но возможно развитие амилоидоза желудочно-кишечного тракта, печени, селезенки, очень редко – сердца, щитовидной железы, яичек. Другим осложнением является спаечная болезнь [51].

**Таблица 3. Диагностический алгоритм при наличии периодической лихорадки (60)**

Признак	Код
Боль в животе	Никогда – 0 Иногда или часто Всегда – 3
Афтозное поражение	Никогда – 0 Иногда или часто Всегда – 3
Боль в грудной клетке	Нет – 0 Есть – 1
Диарея	Никогда – 0 Иногда или часто Всегда – 3
Семейный анамнез	Нет – 0 Есть – 1

Высоким риском для наличия заболевания считается счет >1,32, низким – <1,32.



Диагноз ставится на основании сочетания периодически повторяющихся, как правило, через определенные промежутки времени лихорадочных эпизодов продолжительностью до 3 сут с различными болевыми синдромами у пациента характерной этнической принадлежности. Для диагностики используются критерии Тель – Хашомера в популяциях с высокой частотой встречаемости заболевания и молекулярно-генетическое типирование характерных мутаций гена MEFV.

Основой лечения, изменившего прогноз больных FMF, является колхицин в дозе максимально 2 мг/сут. В качестве симптоматической терапии во время атак используют НПВП [52]. У колхицин-резистентных больных для лечения назначают терапию ГИБП, блокирующими функции IL-1 (анакинра), и TNF- $\alpha$  (инфликсимаб).

**Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора TNF (TNF-receptor-associated syndrome (TRAPS))** описан в 1982 г. на примере большой ирландской семьи [54]. В настоящее время известно, что этот синдром распространен повсеместно. Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, связанный с мутацией гена TNFRSEF1A, расположенного на коротком плече 12-й пары хромосом, кодирующего рецептор ФНО I типа (55 кДа) для TNF [55]. Атаки при этом заболевании обусловлены значительным снижением уровня растворимой фракции ФНО1, играющей роль ловушки для ФНО.

Дебют заболевания приходится на возраст 2 нед. – 53 года (в среднем – 3 года). Продолжительность атаки – 5–6 нед., случаи коротких интервалов – 2–3 дня (в среднем – 21 день), хотя возможны вариации в широких пределах. Стресс, повышенное физическое или эмоциональное напряжение часто являются провоцирующими факторами активации.

Клинические проявления TRAPS включают:

- Эпизоды фебрильной лихорадки продолжительностью 1–4 нед., 2–3 эпизода в год.
- Интенсивные миалгии, болезненность мышц при пальпации (почти 100%).
- Болезненные высыпания на туловище и конечностях с тенденцией к дистальной миграции (>60%). Сыпь представлена эритемой и отечными бляшками.
- Интенсивную абдоминальную боль, напоминающую «острый живот», иногда как основание для лапаротомии. Может сопровождаться запором или диареей, тошнотой, рвотой.
- Конъюнктивит, сопровождающийся сильной болью, односторонний периорбитальный отек, возникающий во время приступа, редко – увеит, ирит.
- Боль в груди (50%), асептический плеврит. Плеврит более специфичен, чем перитонит.
- Артралгии в крупных суставах, редко – артрит (асимметричный моноолигоартрит крупных суставов), тендиниты (крайне редко).
- Боль в области мошонки.
- Головную боль.

Лабораторные признаки включают повышение СОЭ, повышение уровня СРБ, фибриногена во время приступа. Вне приступа, как правило, анализы в норме, хотя у части пациентов возможно наличие повышенных острофазовых показателей. Характерны нейтрофильный лейкоцитоз, гипохромная анемия, сидеропения, гипергаммаглобулинемия А, М, G. Возможны редуцированные формы практически без лихорадки. Следует обращать внимание на семейный анамнез, наличие амилоидоза.

Так как лихорадка может быть единственным признаком заболевания, обязательно молекулярно-генетическое подтверждение. Самое грозное осложнение TRAPS – развитие АА-амилоидоза (25%), что приводит к почечной или печеночной недостаточности и гибели пациентов [56]. У больных повышаются СОЭ, СРБ, фибриноген, ферритин, развиваются нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, анемия. Типичным лабораторным симптомом является снижение уровней ррФНО 55 кДа ниже 1 нг/мл.

Приступы купируют ГК в высоких дозах (более 20 мг/сут), возможна вторичная неэффективность ГК, требующая эскалации дозы. В легких случаях могут быть эффективны НПВП. Применение метотрексата, азатиоприна оказалось безрезультатным [55]. Появляются сообщения о высокой эффективности ингибитора ИЛ-1 анакинры, что является аргументом в пользу роли ИЛ-1 в генезе заболевания [56, 57]. Имеются данные об эффективности анти-TNF – этанерцепта, который быстро обрывает приступ и приводит к длительной ремиссии [58].

M. Gattorno et al. [60] предложили диагностический алгоритм для пациентов с периодической лихорадкой после исключения других ее причин. Клинико-диагностический алгоритм основан на величине счета Гаслини (Gaslini score). Для расчета используют следующую формулу:  $0,067 \times \text{возраст в месяцах} + 1,494 \times \text{боль в животе} - 1,504 \times \text{афтозное поражение слизистой оболочки} + 1,958 \times \text{боль в грудной клетке} + 0,901 \times \text{диарея} + 1,503 \times \text{семейный анамнез}$ . Используют коды (табл. 3) с обязательным генетическим типированием.

### Заключение

Проблема диагностики длительной лихорадки по-прежнему остается сложной. При трудностях в постановке диагноза следует помнить о существовании орфанных заболеваний, имеющих яркие проявления и нередко неблагоприятный прогноз. Современная терапия, в т. ч. ГИБП, помогает полностью устранить проявления заболеваний, ранее считавшихся некурабельными, ведущими к инвалидизации и даже гибели пациентов. Правильная диагностика и выбор адекватной терапии позволят улучшить качество жизни этих пациентов, избежать необоснованного назначения дорогостоящих и инвазивных процедур у многих больных.

### Литература

1. Лебедев А.А. Редкие заболевания: проблемы и перспективы их решения // Земский врач. 2011. № 6 (10). С. 5–9 [Lebedev A.A. Redkie zabolevaniya I perspektivu ich resheniya // Zemsky vrach. 2011. № 6 (10). S. 5–9 (in Russian)].
2. Bywaters E.G.L. Still's disease in the adult // Ann Rheum Dis. 1971. Vol. 30. P. 121–133.
3. Ohta A., Yamaguchi M., Nagayochi T. et al. Adult Still's disease: Review of 228 cases from literature // J Rheumatol. 1987. Vol. 14. P. 1139–1146.
4. Bannatyne G.A., Wohlmann A.S. Rheumatoid Arthritis: Its clinical history, ethiology and pathology // Lancet. 1989. Vol. 1. P. 1120–1125.
5. Magadur-Joly G., Billaud E., Barrier J.H. et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France // Ann Rheum Dis. 1995. Vol. 54. P. 587–590.
6. Wakai K., Ohta A., Tamakoshi A. et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease; finding by a nationwide epidemiological survey in Japan // J Epidemiological. 1997. Vol. 7. P. 221–225.
7. Ohta A., Yamaguchi M., Tsunematsu T. et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients // J Rheumatol. 1990. Vol. 17. P. 1058–1063.
8. Wouters J.M., Reekers P., Van de Putte L.B. Adult-onset Still's disease. Disease course and HLA associations // Arthr Rheumat. 1986. Vol. 29. P. 415–418.
9. Wouters J.M., van de Putte L.B. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases // Quart J Med. 1986. Vol. 61. P. 1055–1065.
10. Kontzias A., Efthimiou P. Adult-Onset Still's Disease Pathogenesis, Clinical Manifestations and Therapeutic Advances // Drugs. 2008. Vol. 68. P. 319–337.
11. Hchino T., Ohta A., Yang D. et al. Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease // J Rheumatol. 1998. Vol. 25. P. 396–398.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Современные возможности патогенетической терапии остеоартрита на молекулярно-клеточном уровне

Д.м.н. И.Б. Беляева, акад. РАН В.И. Мазуров

ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Остеоартрит (ОА) относится к наиболее распространенным заболеваниям суставов, являющимся одной из ведущих причин нетрудоспособности. За последнее время достигнут значительный прогресс в изучении патогенеза ОА, однако многие вопросы до сих пор остаются нерешенными. В прогрессировании ОА значительную роль играет увеличение продукции провоспалительных цитокинов, которые индуцируют экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП) и эйкозаноидов, способных вызывать повреждение суставного хряща и пролиферацию синовиальных клеток. В обзоре представлены результаты исследований *in vitro*, посвященных влиянию препарата Алфлутоп на некоторые патогенетические звенья ОА с использованием в качестве экспериментальной модели клеток CHON-001 (хондроциты хрящевой кости человека), а также клеток, выделенных из хряща кролика. Установлены генетические, клеточные и молекулярные механизмы действия препарата Алфлутоп, реализующиеся в стимуляции пролиферации хондроцитов, активации синтеза внеклеточного матрикса посредством модуляции трансформирующего фактора роста  $\beta$ , ингибировании гиалуронидазы, окислительного стресса и активности внеклеточной экспрессии генов провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ) -6, ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$ ) (*in vitro*), что обуславливает как симптом-модифицирующее, так и структурно-модифицирующее действие препарата при ОА.

**Ключевые слова:** остеоартрит, регенерация хондроцитов, суставной хрящ, провоспалительные цитокины, Алфлутоп.

**Для цитирования:** Беляева И.Б., Мазуров В.И. Современные возможности патогенетической терапии остеоартрита на молекулярно-клеточном уровне // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 1. С. 26–30.

## ABSTRACT

Modern possibilities of pathogenetic therapy of osteoarthritis at the molecular-cellular level

Belyaeva I.B., Mazurov V.I.

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease, which is one of the main causes of disability. Significant progress has been made recently in studying the pathogenesis of OA, but many questions remain unsolved. In the progression of OA a significant role is played by an increase in the production of pro-inflammatory cytokines, which induce the expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and eicosanoids, which can cause articular cartilage damage and the proliferation of synovial cells. The review presents the results of *in vitro* studies of the effect of Alflutop on certain pathogenetic links of OA using as an experimental model the CHON-001 cells (human bone cartilage chondrocytes) and the cells of a rabbit cartilage. The genetic, cellular and molecular mechanisms of the Alflutop action stimulate the proliferation of chondrocytes, activate the synthesis of extracellular matrix by modulating the transforming growth factor- $\beta$ , inhibiting hyaluronidase, oxidative stress, and extracellular expression of the genes of pro-inflammatory cytokines (interleukin (IL) 6, IL8 and IL1 $\beta$ ) (*in vitro*), which determines both the symptom-modifying and the structural-modifying effect of the drug in OA.

**Key words:** osteoarthritis, chondrocyte regeneration, articular cartilage, pro-inflammatory cytokines, Alflutop.

**For citation:** Belyaeva I.B., Mazurov V.I. Modern possibilities of pathogenetic therapy of osteoarthritis at the molecular-cellular level // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 1. P. 26–30.

## Введение

Остеоартрит (ОА) – хроническое гетерогенное прогрессирующее заболевание суставов, характеризующееся деградацией экстрацеллюлярного матрикса хряща, которое сопровождается ремоделированием тканей сустава и проявляется болевым синдромом, развитием краевых остеофитов с нарушением функциональной активности и снижением качества жизни больных [1]. ОА относится к наиболее распространенным заболеваниям суставов, встречается у 12–15% людей в популяции и является одной из ведущих причин нетрудоспособности [1]. К факторам риска развития ОА относятся: женский пол, дефицит эстрогенов в постменопаузе, врожденные заболевания костей и суста-

вов, избыточная масса тела, повышенные физические нагрузки, травмы суставов и др. [2–4].

## Патогенез ОА

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении этиопатогенеза ОА, однако многие вопросы до сих пор остаются спорными. Если первоначально приоритет в развитии ОА отдавался поражению суставного хряща в рамках дегенеративно-дистрофического процесса, а метаболические нарушения в субхондральной кости (СХК) рассматривались как вторичный процесс, то в последнее время СХК отводится ведущая роль в инициации и прогрессировании данного заболе-

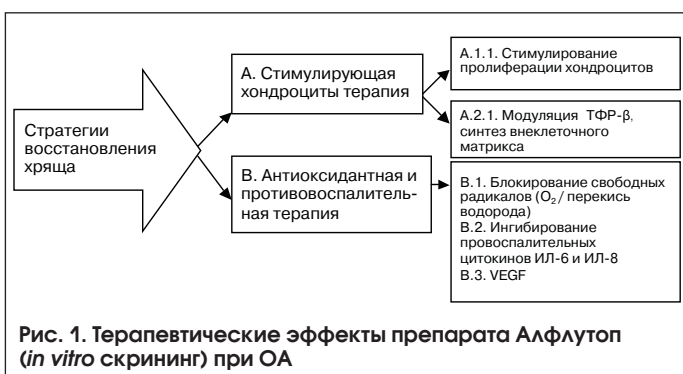
вания [1, 2]. В целом ряде исследований было показано, что метаболические нарушения в СХК напрямую связаны с процессом ее ремоделирования, что сопровождается увеличением толщины субхондральной пластины, склерозом, уменьшением минерализации костного матрикса, повышением образования остеофитов, развитием костных кист и распространением отека, связанного с сосудистой инвазией кальцинированного хряща [1, 5–7]. Эти нарушения вызывают повреждения смежных суставных поверхностей, нарушение конгруэнтности сустава и, следовательно, прогрессирование ОА. Основную роль в этом играют остеобласты и остеокласты. Центральное место среди многих факторов, стимулирующих чрезмерную активность остеокластов, занимают представители семейства фактора некроза опухоли (ФНО) [3]. Ключевая роль в поддержании равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в хряще отводится хондроцитам [5].

### Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ОА

В прогрессировании ОА значительную роль играет увеличение продукции провоспалительных цитокинов, которые индуцируют экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП) и эйкозаноидов, способных вызывать угнетение синтеза коллагена и протеогликанов и повреждение суставного хряща, а также способствующих пролиферации синовиальных клеток. Основными провоспалительными цитокинами считаются интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), онкостатин М (ОСМ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-17 (ИЛ-17) и интерлейкин-18 (ИЛ-18), оксид азота (NO), реактивные формы кислорода (ROS), простагландины (ПГ) и лейкотриены (ЛТ) [3, 8–11].

Повреждение суставного хряща и СХК может привести к воспалению синовиальной оболочки, вызывая, в свою очередь, дальнейшее повышение продукции провоспалительных цитокинов, ММП и агреганазы, которые ускоряют деградацию хряща [1]. Высвобождение этих медиаторов воспаления, а также формирование остеофитов стимулируют ноцицепторы синовиальной оболочки, вызывая боль. Продукты деградации хряща, стимулируя выработку провоспалительных агентов, могут индуцировать аутоиммунный ответ организма. Кроме того, провоспалительные цитокины совместно с NO и ROS вызывают апоптоз как хондроцитов, так и эндотелиоцитов, активируя свертывающую систему крови и приводя к образованию микротромбов в сосудистом русле СХК [1].

Дальнейший активный процесс ремоделирования СХК приводит к неизбежной сосудистой инвазии глубоких



слоев хрящевой ткани благодаря активному синтезу эндотелиального фактора сосудистого роста (VEGF) — сигнальному белку, вырабатываемому клетками для стимулирования васкулогенеза.

Значимую роль в прогрессировании ОА играет трансформирующий фактор роста (ТФР- $\beta$ ) [3, 12]. ТФР- $\beta$  обладает плеiotропностью свойств: с одной стороны, модулятор иммунной системы, регулятор роста клеток и их дифференцировки, с другой — хемотаксический фактор, мощный стимулятор пролиферации фибробластов, усиливает продукцию ММП, а также участвует в костном ремоделировании за счет инициации синтеза матриксных белков и их минерализации.

Установлено, что реактивные формы кислорода (супероксид-анион), образующиеся в процессе воспаления, способны оказывать деструктивное действие на клеточные





мембраны. Помимо цитотоксических эффектов они способны индуцировать клеточный синтез ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8.

### Лечение ОА

Согласно современным рекомендациям, лечение ОА включает применение нефармакологических, лекарственных, а при необходимости и хирургических методов.

Среди фармакологических методов лечения основное место занимают симптоматические препараты немедленного действия (анальгетики, опиоиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)) и препараты замедленного действия (SYSADOA – Symptomatic slow-active drug in osteoarthritis), структурно модифицирующие хрящ. Баланс применения этих классов препаратов сегодня обеспечивает эффективное лечение больных ОА [8, 13–20].

В группу SYSADOA входит препарат Алфлутоп. Алфлутоп является оригинальным биотехнологическим препаратом, в состав которого входят глюкозаминогликаны (хондроитин-4 сульфат, хондроитин-6 сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), глюкуроновая кислота, глицерофосфолипидные соединения, миоинозитолфосфаты, аминокислоты и соли Na, K, Ca, Mg, Cu, Fe, Mn, Zn.

### Экспериментальные исследования препарата Алфлутоп

Экспериментальные исследования, проведенные *in vitro*, позволили идентифицировать мишени для препарата Алфлутоп [21, 22]. В исследовании материалом для изучения явилась клеточная линия человеческих хондроцитов



Рис. 5. Ферментативная активность гиалуронидазы в присутствии препарата Алфлутоп и глицирризиновой кислоты

Концентрация супероксида в хондроцитах линии CHON-001, стимулированных с помощью ФНО- $\alpha$  + ФМА

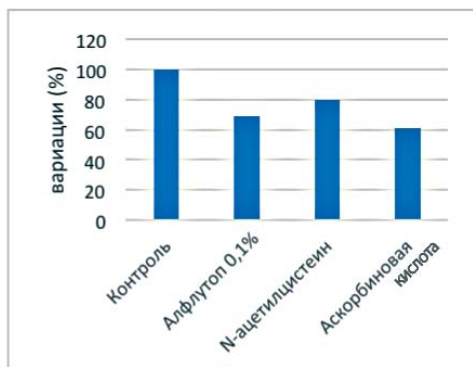
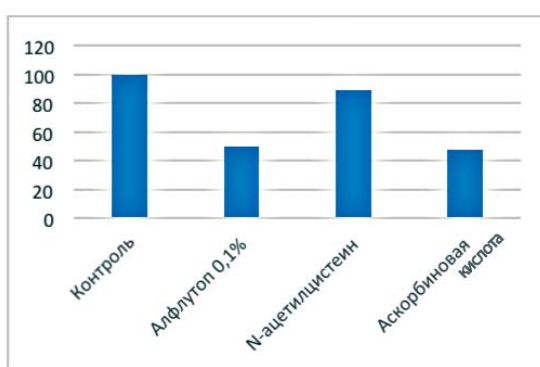


Рис. 6. Концентрация ROS (перекись водорода и супероксид анион) в хондроцитах человека – CHON-001, стимулированных с помощью ФНО- $\alpha$  + ФМА и обработанных препаратом Алфлутоп, аскорбиновой кислотой и N-ацетилцистеином

Концентрация пероксида в хондроцитах линии CHON-001, стимулированных с помощью ФНО- $\alpha$  + ФМА



CHON-001, подвергаясь воздействию провоспалительных стимулов и затем обработанная 0,1% и 0,2% раствором препарата Алфлутоп [21, 23]. Терапевтические мишени ОА, изучаемые при разработке препарата Алфлутоп, представлены на рисунке 1.

Влияние препарата Алфлутоп на стимулирование пролиферации хондроцитов

Л. Олариу и соавт. [21, 24–26] изучали пролиферативный статус хондроцитов после их обработки препаратом Алфлутоп (0,1 и 0,2% раствором) путем определения скорости митоза и последовательности генерации пролиферации с оценкой пролиферативного индекса (ПИ) и распределения фаз клеточного цикла в фазе S (синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)) и G2/M (начало митоза). Оценивался общий процент клеток в стадии синтеза ДНК и митоза (%S + %G2/M), которые являются показателем ПИ хондробластов. Исследования показали, что после обработки хондроцитов препаратом Алфлутоп значительно увеличивается процент клеток в фазе репликации (S) и в фазе митоза (G2/M) клеточного цикла (рис. 2). Кроме того, Алфлутоп значительно увеличивает ПИ хондробластов (рис. 3), повышая его на 53% (для концентрации Алфлутопа 0,1%) и на 64% (для концентрации Алфлутопа 0,2%) по сравнению с контролем. Полученные данные свидетельствуют о восстановлении количества и функциональной активности хондроцитов после их обработки препаратом Алфлутоп.

Влияние препарата Алфлутоп на синтез внеклеточного матрикса посредством модуляции ТФР- $\beta$

Результаты проведенных исследований показали, что обработка хондроцитов препаратом Алфлутоп в сравнении с контролем приводила к увеличению активации внеклеточного высвобождения ТФР- $\beta$  на 7% (рис. 4) [24, 25]. Эти данные свидетельствуют о том, что препарат Алфлутоп может регулировать гомеостаз внеклеточного матрикса посредством восстановления баланса анаболических и катаболических процессов. Известно, что высокий пул этого сигнального белка может привести к аномальной оссификации.

Влияние препарата Алфлутоп на стабилизацию внеклеточного матрикса посредством ингибирования гиалуронидазы

Ферментативная активность гиалуронидазы во внеклеточном матриксе хрящевой ткани определялась после ее обработки препаратом Алфлутоп или глицирризиновой

кислотой, являющейся мощным ингибитором гиалуронидазы. Алфлутоп продемонстрировал ингибирование ферментативной активности гиалуронидазы на 83% (рис. 5). Эти факты обосновывают патогенетическое влияние препарата Алфлутоп на стабилизацию внеклеточного матрикса при ОА [25, 26].

Оценка антиоксидантной активности препарата Алфлутоп

Доказательства биологической активности Алфлутопа демонстрируют результаты исследований по

оценке его влияния на окислительный стресс, в частности на активные формы кислорода [21, 25, 26]. Известно, что супероксид-анион имеет прямое деструктивное воздействие на клеточные мембраны. Помимо прямых цитотоксических эффектов супероксид-анион действует опосредованно благодаря способности индуцировать клеточный синтез таких цитокинов, как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-8.

Так, в исследовании хондроциты человека из клеточной линии CHON-001 стимулировали в течение 24 ч с помощью ФНО- $\alpha$  в концентрации 15 нг/мл и форболмиристацетатом (ФМА) в концентрации 0,1 мкМ. Действие препарата Алфлутоп сравнивали с действием N-ацетилци-

стеина в концентрации 5 мМ и аскорбиновой кислоты в концентрации 45 мкМ – двух хорошо известных антиоксидантов. Было установлено, что Алфлутоп индуцирует ингибирование обеих активных форм кислорода. Уровень внутриклеточной перекиси водорода снижается в присутствии препарата Алфлутоп на 52%, на 11% для N-ацетилцистеина и на 62% для аскорбиновой кислоты. Препарат Алфлутоп снижает содержание внутриклеточного супероксид-аниона на 32%, N-ацетилцистеин – на 20% и аскорбиновая кислота – на 39% (рис. 6).

Влияние препарата Алфлутоп на ингибирование активности генов провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 и

проангиогенного фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)

В недавно проведенных исследованиях были установлены молекулярные эффекты препарата Алфлутоп, заключающиеся в стимуляции противовоспалительных и антиангиогенных сигнальных путей, блокирующих активность генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и проангиогенного фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [21, 26].

Для создания экспериментальной модели воспаления *in vitro* и демонстрации молекулярных эффектов препарата Алфлутоп была выбрана стандартизированная клеточная линия хондроцитов CHON-001, стимулированная ФНО- $\alpha$ , ФМА и ИЛ-1 $\beta$ . Проводился контроль фенотипа и внеклеточной экспрессии генов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$  в хондроцитах, обработанных препаратом Алфлутоп, после их стимуляции и в контроле (нестимулированные клетки) методом проточной цитометрии с использованием мультиплексных микросфер и количественной полимеразной цепной реакцией (ПЦР) с детекцией в реальном времени (табл. 1).

Результаты проведенных исследований позволили установить, что Алфлутоп снижает высвобождение ИЛ-6 в человеческих хондроцитах, стимулированных с помо-

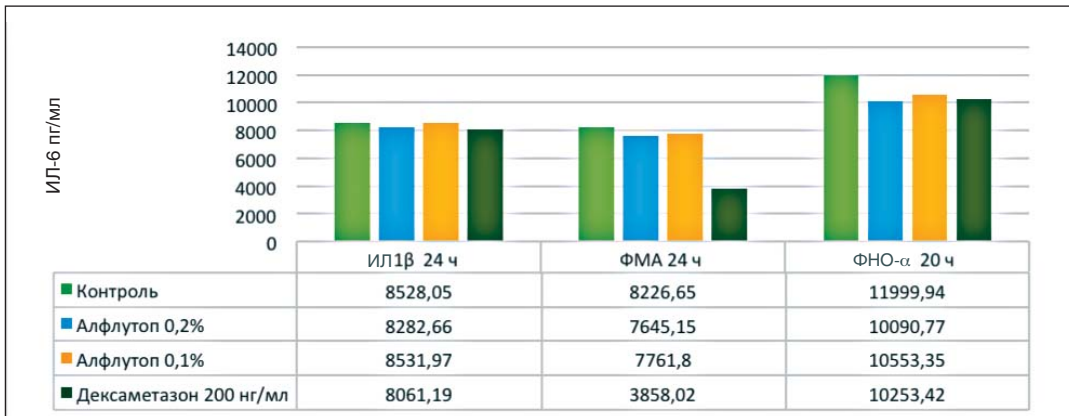


Рис. 7. Влияние препарата Алфлутоп на внеклеточное высвобождение ИЛ-6 в стимулированных хондроцитах (линия клеток CHON-001)

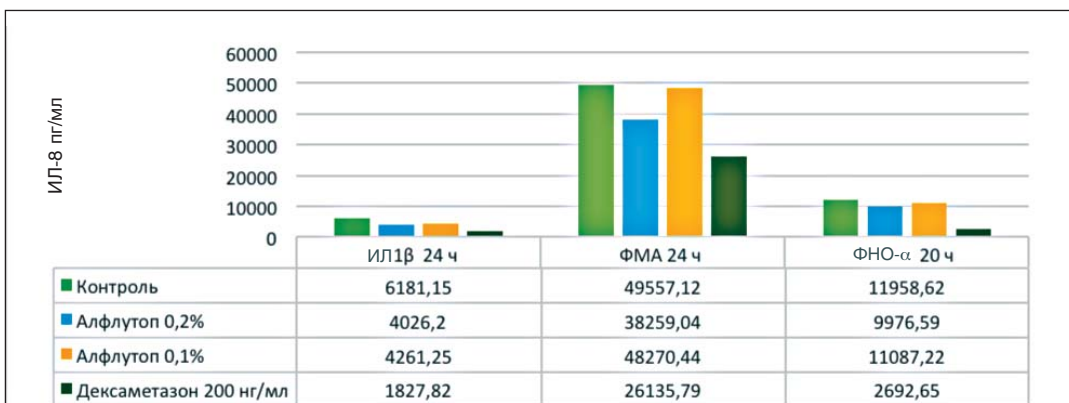


Рис. 8. Влияние препарата Алфлутоп на внеклеточное высвобождение ИЛ-8 в стимулированных хондроцитах (линия клеток CHON-001)

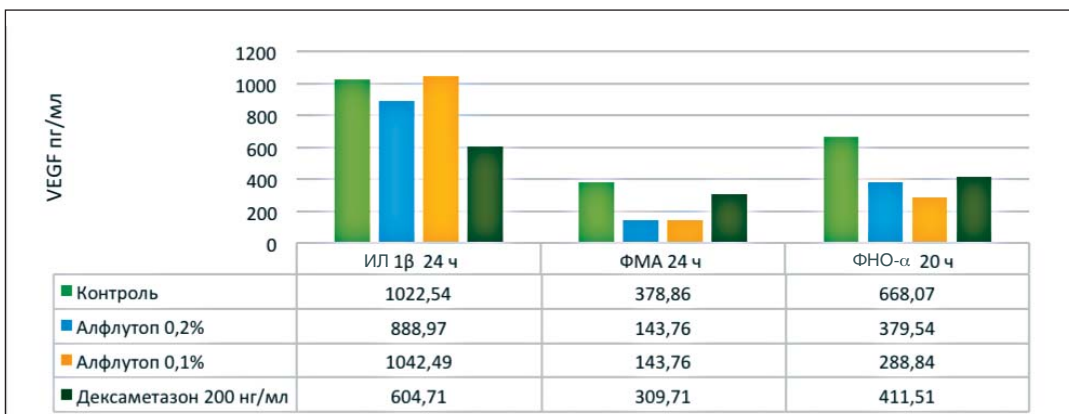
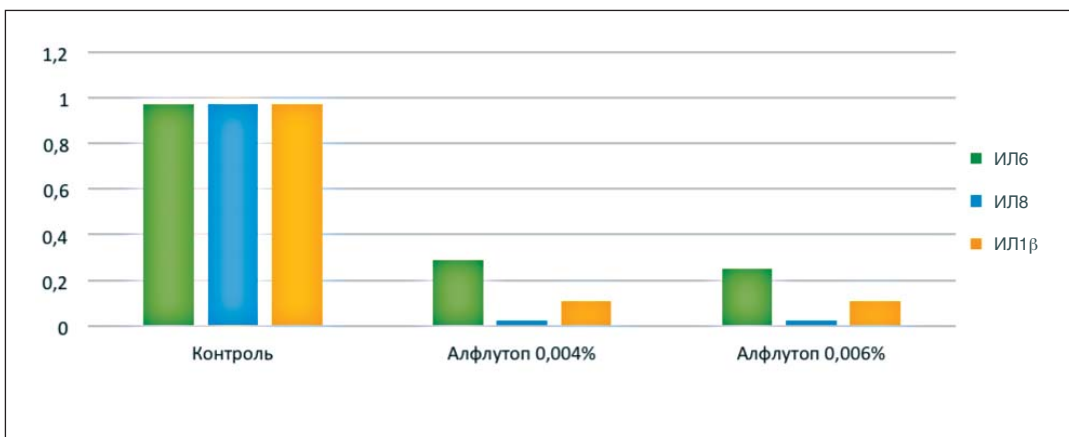


Рис. 9. Влияние препарата Алфлутоп на внеклеточное высвобождение VEGF в стимулированных хондроцитах (линия клеток CHON-001)

**Таблица 1. Молекулярные эффекты препарата Алфлутоп. Экспериментальные версии, стимуляционные агенты и ответ на клетках линии CHON-001**

№ экспериментальных версий	Стимулы	Продолжительность стимуляции	Доза стимулов	Ответ клеток линии CHON-001
1	ИЛ-1 $\beta$	24 ч	10 нг/мл	Стимулирует высвобождение ИЛ-6; уровень ИЛ-8 во внеклеточной жидкости увеличивается; уровень VEGF остается неизменным
2	ИЛ-1 $\beta$	72 ч	10 нг/мл	Стимулирует высвобождение VEGF; уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 во внеклеточной жидкости снижаются
3	ФНО- $\alpha$	20 ч	20 нг/мл	Стимулирует высвобождение ИЛ-6 и ИЛ-8; уровень VEGF остается неизменным
4	ФМА	24 ч	1 мкМ	Стимулирует высвобождение ИЛ-6, ИЛ-8 и VEGF



**Рис. 10. Влияние препарата Алфлутоп на гены ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-1 с избыточной экспрессией в хондроцитах (линия клеток CHON-001), стимулированных провоспалительным стимулом ФНО- $\alpha$ .**

стью ИЛ-1 $\beta$  *in vitro* (рис. 7) [25]. Отмечено ингибирующее влияние Алфлутопа на внеклеточное высвобождение ИЛ-6 и ИЛ-8 из хондроцитов человека после их стимуляции с помощью ФНО- $\alpha$  (рис. 8). Алфлутоп значительно снижал уровень внеклеточного VEGF (рис. 9), что предполагает его влияние на снижение активности VEGF-опосредованных деструктивных процессов: стимуляции MMP и деградации матричного белка. Напротив, дексаметазон, обладающий мощным противовоспалительным действием, не продемонстрировал такого же сильного, как у препарата Алфлутоп, снижения высвобождения VEGF при стимуляции хондроцитов ФМА и ФНО- $\alpha$ .

Важно отметить, что обработка хондроцитов препаратом Алфлутоп по сравнению с контролем после стимуляции ФНО- $\alpha$  способствовала снижению экспрессии генов ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$  (рис. 10).

### Заключение

Анализ полученных данных позволил установить, что противовоспалительный эффект *in vitro*, индуцированный препаратом Алфлутоп, осуществляется через инициацию механизмов, участвующих в подавлении активности генов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8. Этот факт определяет антицитокиновый эффект Алфлутопа, который реализуется на генетическом и фенотипическом уровнях [3, 24, 25]. Кроме того, установлена способность Алфлутопа ингибировать активность VEGF, иницирующего ангиогенез и деструктивные процессы при ОА.

Таким образом, многоплановая биологическая активность Алфлутопа на молекулярном, генетическом и клеточном уровнях, заключающаяся в стимулировании пролиферации хондроцитов, активации синтеза внеклеточного матрикса посредством модуляции ТФР- $\beta$ , ингибирования

нии гиалуронидазы и снижении окислительного стресса, а также антицитокиновая активность, реализующаяся в снижении экспрессии генов ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$ , способствуют как симптом-модифицирующему, так и структурно-модифицирующему действию, что было показано в многочисленных клинических исследованиях по изучению эффективности этого препарата у пациентов с

ОА и дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника. Это дает основания для назначения Алфлутопа в качестве стартового препарата группы хондропротекторов в базисной терапии данных заболеваний.

В заключение отметим, что бесспорно высокий уровень научных исследований по влиянию препарата Алфлутоп на регенерацию хондроцитов на генетическом, клеточном и молекулярном уровнях был отмечен золотой медалью на 8-й Европейской выставке инноваций и изобретений (май 2016 г.).

### Литература

1. Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита // Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2016. № 2. С. 116–125 [Mazurov V.I., Trofimova A.S., Trofimov E.A. Faktory riska i nekotorye aspekty patogeneza osteoartrita // Vestnik SZGMU im. I.I. Mechnikova. 2016. № 2. S. 116–125 (in Russian)].
2. Лиля А.М. Остеоартрит. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. М.: Е-нот, 2017. С. 351–379 [Lila A.M. Osteoarthritis. Revmatologija. Farmakoterapija bez oshibok: rukovodstvo dlja vrachej / pod red. V.I. Mazurova. M.: E-noto, 2017. S. 351–379 (in Russian)].
3. Самойлов В.В., Миromanov А.М., Самойлова С.И. Значение цитокинов в патогенезе остеоартроза // Забайкальский медицинский вестник. 2014. № 2. С. 119–125 [Samojlov V.V., Miromanov A.M., Samojlova S.I. Znachenie citokinov v patogeneze osteoartritoza // Zabajkalskij medicinskij vestnik. 2014. № 2. S. 119–125 (in Russian)].
4. Felson D.T., Lawrence R.C., Dieppe P.A. et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors // Ann Intern Med. 2000. Vol. 133. P. 635–646.
5. Lane S.R., Trindade M.C., Ikenoue T. et al. Effects of shear stress on articular chondrocyte metabolism // Biorheology. 2000. Vol. 37(1-2). P. 95–107.
6. Sandell L.J., Aigner T. Articular cartilage and changes in Arthritis: Cell biology of osteoarthritis // Arthritis Research and Therapy. 2001. Vol. 3. P. 107.
7. Tallheden T., Bengtsson C., Brantsing C. et al. Proliferation and differentiation potential of chondrocytes from osteoarthritic patients // Arthritis Research and Therapy. 2005. Vol. 7. P. R560.
8. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting // Semin Arthritis Rheum. 2016. Vol. 45(4 Suppl). P. 3–11.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>





# АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



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



BIOTEHROS  
115432, Москва,  
пр-т Андропова,  
д. 18, корп. 6  
8-800-333-24-71  
www.alflutop.ru

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



РУ ПИ№012210/01

На правах рекламы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

# Применение устекинумаба в терапии энтезитов у пациентов с псориатическим артритом (анализ литературных данных)

К.м.н. К.А. Лыткина<sup>1</sup>, Р.Р. Зянгиоров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ»

<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ им. М.Е. Жадкевича ДЗМ»

## РЕЗЮМЕ

Псориатический артрит (ПсА) относится к группе серонегативных спондилоартритов. Цели терапии ПсА – достижение ремиссии или низкой активности заболевания, предотвращение структурных повреждений и улучшение качества жизни пациентов. Первичным звеном патологического процесса при ПсА являются энтезисы. В развитии энтезитов важную роль играет интерлейкин (ИЛ)-23. Устекинумаб (УСТ) – человеческое моноклональное антитело, нейтрализующее ИЛ-12- и ИЛ-23-опосредованные реакции. В статье представлен анализ литературных данных, посвященный эффективности УСТ в терапии энтезитов при ПсА. В исследовании PSUMMIT 1 среди пациентов с исходным наличием энтезитов индекс MASES на 24-й нед. значительно уменьшился в группах УСТ по сравнению с плацебо. В исследовании PSUMMIT 2 достигнуто улучшение в группе УСТ 90 мг по сравнению с плацебо. На 24-й нед. энтезисы встречались статистически меньше в группах терапии УСТ. Значимое улучшение индекса энтезитов сохранялось вплоть до 100-й нед. наблюдения. В исследовании ECLIPSA после 6 мес. терапии 70,8% пациентов группы УСТ и 38,4% пациентов группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО- $\alpha$ ) достигли первичной конечной точки (SPARCC=0). Опубликованные данные исследований позволяют сделать вывод о возможности применения УСТ как генно-инженерных биологических препаратов первой линии в терапии пациентов с ПсА, у которых в клинической картине преобладают проявления энтезитов.

**Ключевые слова:** энтезисы, псориатический артрит, ногтевая пластина, эффективность, устекинумаб.

**Для цитирования:** Лыткина К.А., Зянгиоров Р.Р. Применение устекинумаба в терапии энтезитов у пациентов с псориатическим артритом (анализ литературных данных) // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 1. С. 32–34.

## ABSTRACT

Use of ustekinumab in the treatment of enthesitis in patients with psoriatic arthritis - an analysis of literature data

Lytkina K.A.<sup>1</sup>, Zyangirov R.R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital No. 4, Moscow

<sup>2</sup> City Clinical Hospital named after Zhadkevich, Moscow

Psoriatic arthritis (PsA) belongs to the group of seronegative spondyloarthritis. The aim of PsA therapy is to achieve remission or low disease activity, to prevent structural damage and to improve the quality of life of patients. Enthesitis is the primary link of the pathological process in PsA. Interleukin (IL) -23 plays an important role in the development of enthesitis. Ustekinumab (UST) is a human monoclonal antibody that neutralizes IL-12 and IL-23 mediated reactions. The article presents an analysis of literature data on the efficacy of UST in the therapy of enthesitis in PsA. In the PSUMMIT 1 study, among patients with enthesitis on the first visit, on the 24-th week the MASES index decreased significantly in the UST groups compared with placebo. In the PSUMMIT 2 study, there was an improvement in the UST 90 mg groups compared with placebo. On the 24-th week, enthesites were statistically less frequent in the UST therapy groups. A significant improvement of the enthesites index persisted until the 100th week of observation. In the ECLIPSA study, after 6 months of therapy, 70.8% of patients in the UST group and 38.4% of the patients of the group of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors (TNFI- $\alpha$ ) reached the primary endpoint (SPARCC = 0). The available research data allow us to conclude that UST can be used as a genetically engineered first-line biological agent in the treatment of PsA patients with the prevalence of enthesitis manifestations in the clinical picture.

**Key words:** enthesitis, psoriatic arthritis, nail plate, efficacy, ustekinumab.

**For citation:** Lytkina K.A., Zyangirov R.R. Use of ustekinumab in the treatment of enthesitis in patients with psoriatic arthritis - an analysis of literature data // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 1. P. 32–34.

## Введение

Псориатический артрит (ПсА) относится к группе серонегативных спондилоартритов. Практически у 40% пациентов с псориазом (ПС) отмечается поражение опорно-двигательного аппарата [1]. Заболевание характеризуется широким спектром проявлений, включающих дактилиты, энтезисы, периферические артриты и спондилит. Целями терапии ПсА являются достижение ремиссии или по крайней мере низкой активности заболевания, предотвращение структурных повреждений и улучшение качества жизни пациентов.

В последнее время взгляд на патогенез ПсА претерпел значительные изменения. На сегодняшний день стало ясно, что иммунопатогенетические взаимоотношения между синовитом и энтезитом гораздо более сложные, чем это кажется на первый взгляд, что дает возможность по-другому взглянуть на механизмы развития ПсА в целом [2].

Первичным и основным плацдармом патологического процесса при ПсА являются энтезисы и кость с развитием энтезита и остита, а синовиты рассматриваются как следствие распространения патологического процесса на синовиальную оболочку, т. е. являются вторичными по отно-



шению к пораженным энтезисам [3, 4]. Энтезис включает в себя не только сухожилие, но и мягкие ткани и структуры, такие как ногтевая пластина. Тесная функциональная взаимосвязь сустава и ногтевой пластины, вероятно, подчеркивает склонность к заболеваниям ногтей и остеолизу, которые связаны с ПС и ПсА. В развитии энтезитов важную роль играет интерлейкин (ИЛ)-23.

Накопление данных о патогенезе ПС и ПсА привело к внедрению в клиническую практику новых высокоэффективных таргетных препаратов, способных повлиять на течение этих заболеваний – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Исторически первыми ГИБП для лечения ПсА были разработаны ингибиторы ФНО-альфа (иФНО- $\alpha$ ) [5]. Они положительно влияют на симптомы ПсА, замедляют рентгенологическое прогрессирование заболевания [6]. Тем не менее у части больных они оказываются неэффективными, или эффективность их снижается со временем [7, 8].

Устекинумаб (УСТ) – это человеческое моноклональное антитело класса IgG1к, которое связывается с совместимым р40 фрагментом интерлейкина (ИЛ)-12 и ИЛ-23, нейтрализуя ИЛ-12- и ИЛ-23-опосредованные реакции [9].

С учетом значения энтезитов в патогенезе ПсА важно оценить эффективность проводимой терапии именно на этот домен ПсА [4].

Настоящая статья посвящена анализу литературных данных об эффективности УСТ в терапии энтезитов при ПсА.

### **Эффективность терапии энтезитов при псориазическом артрите по данным клинических исследований**

Эффективность и безопасность УСТ изучались в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) 3 фазы – PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 (Phase 3 Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trials of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, In Subjects with Active Psoriatic Arthritis). В этих исследованиях проводилась оценка эффективности УСТ при периферическом артрите (по критерию АCR, индексу DAS-28-СРБ), тяжести ПС (индекс PASI), функционального статуса пациентов (индекс HAQ), оценивалось наличие энтезитов (индекс MASES) и дактилитов.

Исследование PSUMMIT 1 – многоцентровое РКИ 3 фазы, проведенное в 104 клинических центрах в 14 странах. В него включены 615 человек с активным ПсА и неэффективностью терапии синтетическими базисными препаратами или их комбинациями в течение 3-х нед. и более. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: терапия УСТ 45 мг, терапия УСТ 90 мг и плацебо. Инъекции УСТ проводились на исходном визите, через 4 нед. и затем 1 раз в 12 нед. Через 16 нед. пациентам с улучшением менее 5% назначали УСТ 45 мг, если ранее они находились в группе плацебо, и УСТ 90 мг, если пациенты находились в группе УСТ 45 мг. Терапия продолжалась до 52-й нед. На момент включения в исследование у 425 пациентов имелись энтезиты [9, 10].

В исследовании PSUMMIT 2 – многоцентровое РКИ 3 фазы – включены 312 пациентов с активным ПсА, в т. ч. ранее получавшие иФНО- $\alpha$ . Больные были рандомизированы в группы, получавшие УСТ по 45 и 90 мг или плацебо подкожно. Препарат вводился исходно, затем через 4 нед.,

затем 1 раз в 12 нед. Последняя доза препарата вводилась на 40-й нед. В группе плацебо на 24-й нед. проводилась замена на УСТ, который также вводился на 24-й, 28-й нед., а затем 1 раз в 12 нед. Эффективность терапии оценивалась на 24-й и 52-й нед.

Наличие энтезитов оценивалось с использованием модифицированного для ПсА Маастрихтского индекса анкилозирующего спондилита и энтезита (MASES).

В исследовании PSUMMIT 1 среди пациентов с наличием энтезитов на исходном визите индекс MASES на 24-й нед. статистически значительно уменьшился в группах УСТ по сравнению с плацебо ( $p=0,0019$  для 45 мг и  $p<0,0001$  для 90 мг). Подобные результаты наблюдались и в исследовании PSUMMIT 2 – улучшение в группе УСТ 90 мг по сравнению с плацебо, разница оказалась статистически достоверной ( $p<0,01$ ). Также на фоне проводимой терапии на 24-й нед. энтезиты встречались статистически меньше в группах терапии УСТ 45 мг или 90 мг (76 и 70 против 88%;  $p<0,05$  и  $p<0,01$  соответственно) (рис. 1). На 52-й нед. медиана улучшения индекса MASES в группах УСТ была примерно 80% в PSUMMIT 1 и 50% – в PSUMMIT 2 [9, 10].

A. Kavanaugh et al. опубликовали данные, касающиеся окончательной оценки эффективности 2-летней терапии УСТ пациентов в исследовании PSUMMIT 1. Значимое улучшение индекса энтезитов сохранялось вплоть до 100-й нед. наблюдения как в группе УСТ 45 мг, так и в группе УСТ 90 мг [11]. Данные, касающиеся динамики энтезитов за 2 года терапии УСТ, приведены в таблице 1.

M. Napolitano et al. представили данные наблюдательного исследования по оценке эффективности и безопасности УСТ в реальной клинической практике [12]. В исследование были включены 34 пациента с ПсА с недостаточным эффектом или неэффективностью предшествующей системной болезнью-модифицирующей терапии или иФНО- $\alpha$ . Неэффективность / недостаточный эффект были определены как наличие не менее 3 болезненных и 3 припухших суставов. Критериями исключения явились противопоказания к УСТ или предшествующая терапия УСТ. На 24-й нед. 70,5% пациентов достигли критериев минимальной активности заболевания. При оценке динамики энтезитов выявлено статистически значимое улучшение индекса MASES (при включении в исследование число болезненных энтезисов составляло  $2,1\pm 3,5$ , на 24-й нед. –  $0,5\pm 1,2$ ,  $p<0,01$ ) (рис. 2). Результаты этого исследования демонстрируют возможность переключения на ингибиторы ИЛ-12/23 у пациентов с ПсА при неудаче или неадекватном ответе на синтетические базисные противовоспалительные препараты или иФНО- $\alpha$ .

В открытое сравнительное исследование ECLIPSA был включен 51 пациент с ПсА, из них у 47 имелись активные энтезиты [13]. Энтезиты оценивались по методу SPARCC

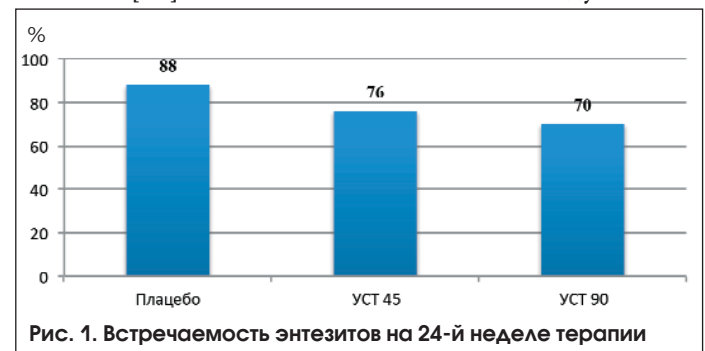
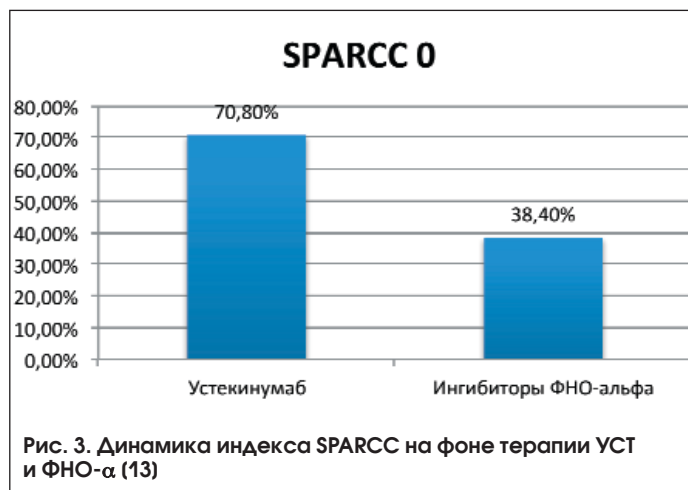
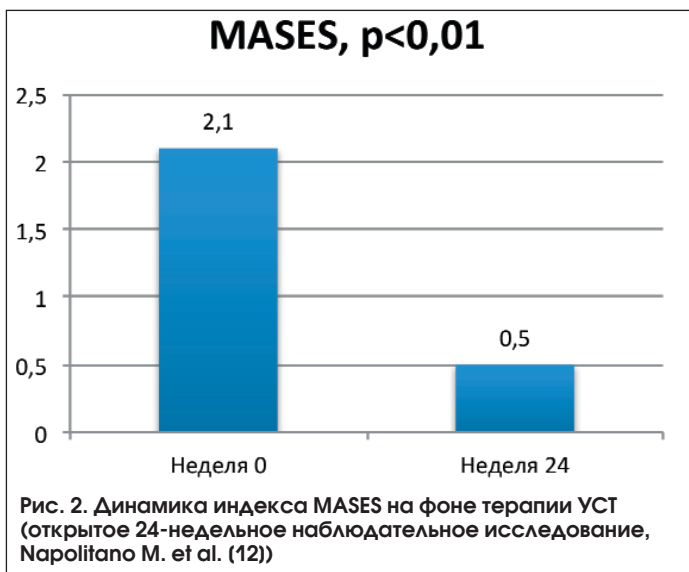


Рис. 1. Встречаемость энтезитов на 24-й неделе терапии



**Таблица 1. Клиническая эффективность УСТ в отношении энтезитов по результатам PSUMMIT 1 (2 года терапии)**

Энтезиты	Плацебо – УСТ 45 мг	УСТ		
		45 мг	90 мг	Всего
Исходное количество пациентов с энтезитами	128	142	154	296
Индекс энтезитов исходно (медиана)	4,0 (2,0 8,0)	4,0 (2,0 7,0)	5,0 (2,0 8,0)	4,0 (2,0 8,0)
Количество пациентов, неделя 100	118	119	130	249
Уменьшение индекса энтезитов, неделя 100 (медиана)	2,0 (0,0 5,0)	2,0 (1,0 4,0)	3,0 (0,0 5,0)	3,0 (1,0 5,0)
% улучшения, неделя 100 (медиана)	87,1 (0,0 100,0)	100,0 (9,1 100,0)	100,0 (0,0 100,0)	100,0 (9,1 100,0)
Количество пациентов с энтезитами, неделя 100	62 (52,5%)	58 (48,7%)	61 (46,9%)	119 (47,8%)



(Spondyloarthritis Research Consortium of Canada scoring system). Средняя продолжительность ПсА составила 6,4 года. Пациенты были рандомизированы 1:1 в группы УСТ (25 пациентов) и иФНО-α (26 пациентов). Степень тяжести заболевания и количество вовлеченных энтезисов были сопоставимы в обеих группах. Средний индекс SPARCC перед включением в исследование составил  $4,87 \pm 2,69$  в группе УСТ и  $3,88 \pm 2,52$  в группе иФНО-α. Была определена первичная конечная точка – оценка числа энтезитов через 24 нед. После 6 мес. терапии 17 из 25 пациентов группы УСТ (70,8%) и 10 из 26 пациентов группы иФНО-α (38,4%) достигли первичной конечной точки (SPARCC=0) (рис. 3). Разница оказалась статистически значимой ( $p=0,005$ ). Был проведен дополнительный анализ возможного влияния различных факторов на купирование проявлений энтезитов. Анализ показал, что достижение первичной конечной точки зависело только от метода лечения пациентов.

Исследование ECLIPSA демонстрирует предпочтительное применение УСТ у пациентов с ПсА и активными энтезитами.

### Заключение

В рекомендациях EULAR 2015 г. по терапии пациентов с ПсА отмечено, что у пациентов с периферическим артритом и неэффективностью хотя бы одного синтетического базисного противовоспалительного препарата должна обсуждаться терапия ГИБП, обычно иФНО-α; при невозможности использовать иФНО-α следует пробовать терапию ингибиторами ИЛ-12/23 или ИЛ-17. Для терапии пациентов с активными энтезитами и/или дактилитами и неадекватным

ответом на нестероидные противовоспалительные препараты и локальную инъекционную терапию глюкокортикостероидами необходимо применять иФНО-α или ингибиторы ИЛ-12/23 и ИЛ-17. Таким образом, по мнению группы экспертов EULAR, в отличие от терапии периферических артритов, при лечении энтезитов, связанных с ПсА, УСТ может назначаться в качестве препарата первой линии [14].

Группой экспертов GRAPPA опубликованы обновленные рекомендации 2015 г. Они касаются терапии всех доменов ПсА, а именно периферического артрита, аксиального псориатического спондилита, энтезитов, дактилитов, кожных проявлений и псориаза ногтей. В рекомендациях отмечено, что для лечения энтезитов, ассоциированных с ПсА, рекомендуются ГИБП, причем в качестве препаратов первой линии – иФНО-α и ингибиторы ИЛ-12/23 [15].

Результаты исследований (как РКИ, так и наблюдательных) демонстрируют эффективность УСТ при лечении энтезитов у пациентов с ПсА. В исследовании ECLIPSA было показано, что УСТ превосходит иФНО-α по влиянию на энтезиты у пациентов с ПсА. Опубликованные данные исследований по эффективности УСТ в терапии активных энтезитов при ПсА позволяют сделать вывод о возможности применения УСТ как ГИБП первой линии в терапии пациентов с ПсА, у которых преобладают проявления энтезитов.

### Литература

- Napolitano M., Costa L., Caso F. et al. Minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis treated with ustekinumab: results from a 24-week real-world study // Clin Rheumatol. 2017. Vol. 36. P. 1589–1593. doi 10.1007/s10067-017-3700-z.
- McGonagle D., Lories R.J.U., Tan A.L., Benjamin M. The concept of a 'synovio-enthesal complex' and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56. P. 2482–2491.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# ВМЕСТЕ К НОВОЙ ЖИЗНИ!



- Высокая эффективность в отношении всех проявлений псориаза и псориатического артрита<sup>1-7\*</sup>
- Надежный профиль безопасности, подтвержденный временем и практикой<sup>8-11</sup>
- Устойчивый эффект и приверженность терапии более 5 лет по данным клинической практики во всем мире<sup>12-14</sup>
- Препарат одобрен к применению у детей с псориазом с 12 лет<sup>15</sup>

**janssen Immunology**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

**Стелара®**  
(устекинумаб)

\*бляшечный псориаз, псориаз ногтей, дактилиты, энтезиты, спондилиты

1. Leonardi CL, et al. Lancet. 2008;371:1665-74.  
2. Rich P et al. Br J Dermatol. 2014 Feb;170(2):398-407  
3. Papp K et al. Br J Dermatol. 2013 Apr;168(4):844-54  
4. Papp K, et al. Lancet. 2008;371:1675-84

5. Ritchlin CT, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73:990-9  
6. Kavanaugh A, et al. Arthritis Care Res. 2015;67(12):1739-49  
7. Kavanaugh A et al. Ann Rheum Dis. 2016 Nov;75(11):1984-1988.  
8. Warren RB, et al. J Invest Dermatol. 2015;135(11):2632-40.  
9. Gniadecki R, et al. Br J Dermatol. 2015;172(1):244-52

10. Papp K, et al. J Drugs Dermatol. 2015;14(7):706-14  
11. Kalb RE, et al. JAMA Dermatol. 2015;151(9):961-9.  
12. Zwegers J, et al. Br J Dermatol. 2016;175(2):340-7.  
13. Gniadecki R, et al. Br J Dermatol. 2015;172(1):244-52.  
14. Vilarrasa E, et al. J Am Acad Dermatol. 2016;74:1066-72.

15. Инструкция по медицинскому применению препарата Стелара® (Stelara®), ЛП-001104, ЛСР-006465/09. Электронный ресурс 06.10.2017 URL.: <http://gdrs.rosmindzdrav.ru>

Регистрационный номер - ЛП-001104, ЛСР-006465/09 Торговое название - Стелара®

Международное непатентованное название - устекинумаб. Лекарственная форма - раствор для подкожного введения. Фармакотерапевтическая группа - псориаза средство лечения. Показания. Бляшечный псориаз. Взрослые пациенты. Лечение пациентов старше 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системного лечения. Дети. Лечение детей в возрасте от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системного лечения или фототерапии. Псориатический артрит. Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом (ПсА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Противопоказания. Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата, детский возраст до 12 лет (по показанию «бляшечный псориаз»), до 18 лет (по показанию «псориатический артрит»), беременность и лактация, серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез, злокачественные новообразования. С осторожностью. Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пожилой возраст. Способ применения и дозы. Препарат Стелара® предназначен для подкожных инъекций. Взрослые пациенты. Бляшечный псориаз. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. Псориатический артрит. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. Дети. Бляшечный псориаз. Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента, как показано в таблице 1. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель.

Таблица 1. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с бляшечным псориазом

Масса тела	Рекомендованная доза	Форма выпуска
Менее 60 кг	0,75 мг/кг*	Флаконы
От 60 кг до 100 кг	45 мг	Шприцы, флаконы
Более 100 кг	90 мг	Шприцы, флаконы

\* - для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) ~ 0,0083 (мл/кг). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Для пациентов, которым необходима доза менее 45 мг, препарат Стелара® выпускается во флаконах с дозировкой 45 мг. Побочные эффекты. Побочные эффекты у взрослых пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями (> 5 %) в контролируемых клинических исследованиях применения препарата при псориазе и псориатическом артрите были назофарингит и головная боль. Большинство этих явлений были умеренно выраженными и не требовали прекращения лечения. Инфекционные и паразитарные заболевания: инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции, анальный абсцесс, пневмония, дивертикулит, гастроэнтерит и вирусные инфекции. Психические нарушения: депрессия. Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, поражение лицевого нерва. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: орофарингеальная боль, заложенность носа. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, шелушение кожи, акне, эксфолиативный дерматит, пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: боль в спине, миалгия, артралгия. Общие нарушения и реакции в месте введения препарата: усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения, реакции в месте введения (включая кровоизлияние, гематому, уплотнение, припухлость и зуд), астения. Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности (включая сыпь и крапивницу), серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию и ангионевротический отек). Злокачественные опухоли, иммуногенность. Побочные эффекты у детей. Нежелательные реакции, наблюдаемые у детей, сходны с таковыми у взрослых. Передозировка. Во время проведения клинических исследований пациентам однократно внутривенно вводили дозы до 6 мг/кг без развития дозозимитирующей токсичности. В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние больного для выявления признаков и симптомов побочных эффектов и при их развитии следует немедленно начинать соответствующую симптоматическую терапию. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами: исследований не проводилось. Условия хранения: Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Не встряхивать. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2; Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57. Факс: (495) 755-83-58. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2; Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57. Факс: (495) 755-83-58.

PHRU/STE/1117/0001

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**

# Радиосиновиэктомия – метод лечения воспалительных заболеваний суставов с помощью изотопов

А.В. Зверев<sup>1</sup>, д.м.н. В.В. Крылов<sup>2</sup>, к.м.н. А.Г. Ханов<sup>3</sup>, Т.Ю. Кочетова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Завод «Медрадиопрепарат» – филиал ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

<sup>3</sup>ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2», Ростов-на-Дону

## РЕЗЮМЕ

Одним из эффективных методов лечения воспалительных заболеваний суставов является радиосиновиэктомия (радиосиновиортез). Метод основан на внутрисуставном введении радиофармпрепаратов (РФП), содержащих бета-излучающие изотопы. При локальном введении РФП в сустав происходит воздействие на синовиальную оболочку сустава, что ведет к формированию ее поверхностного фиброза и подавлению воспаления. В зависимости от размеров пораженного сустава применяются РФП, отличающиеся мощностью излучения изотопа, входящего в его состав. В мировой практике накоплен богатый опыт применения препаратов для радиосиновиэктомии начиная с 1923 г. Представленный обзор литературы подтверждает эффективность и безопасность данного метода. Положительный ответ при ревматоидном артрите может достигать 85%. При гемофилической артропатии он бывает еще выше. Общая лучевая нагрузка не представляет опасности для здоровых органов и тканей. В России ведутся разработки инновационных препаратов для радиосиновиэктомии на основе рения-188, одного из самых перспективных медицинских изотопов.

**Ключевые слова:** радиосиновиэктомия, радиосиновиортез, синовит, ревматоидный артрит, рений-188.

**Для цитирования:** Зверев А.В., Крылов В.В., Ханов А.Г., Кочетова Т.Ю. Радиосиновиэктомия – метод лечения воспалительных заболеваний суставов с помощью изотопов // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 1. С. 36–41.

## ABSTRACT

**Radiosynovectomy - a method of inflammatory joints diseases treatment with the use of isotopes**

Zverev A.V.<sup>1</sup>, Krylov V.V.<sup>2</sup>, Khanov A.G.<sup>3</sup>, Kochetova T.Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Medradiopreparat» factory - branch of «Federal center for design and development of nuclear medicine facilities» of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

<sup>2</sup>Medical Radiological Research Center named after A. Tsyb - branch of «National Medical Research Radiological Center», Obninsk

<sup>3</sup>Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don

Radiosynovectomy is one of the effective methods of treatment of inflammatory joints diseases. The method is based on the intra-articular introduction of radiopharmaceuticals (RFAs) containing beta-emitting isotopes. When the RFA is locally introduced into the joint, it affects the synovium of the joint, which leads to the formation of its superficial fibrosis and the suppression of inflammation. The choice of a particular RFA with the certain radiation power of isotope, which is part of its composition, depends on the size of the tender joint. A large world practice experience in the use of radiopharmaceutical agents has been accumulated since 1923. The presented literature review confirms the effectiveness and safety of this method. A positive response in rheumatoid arthritis can reach 85%. It can be even higher in hemophilic arthropathy. The total radiation load does not pose a risk to healthy organs and tissues. Russian scientists are developing the innovative preparations for radiosynovectomy based on rhenium-188 as one of the most promising medical isotopes.

**Key words:** radiosynovectomy, radiosynoviorthosis, synovitis, rheumatoid arthritis, rhenium-188.

**For citation:** Zverev A.V., Krylov V.V., Khanov A.G., Kochetova T.Yu. Radiosynovectomy - a method of inflammatory joints diseases treatment with the use of isotopes // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 1. P. 36–41.

Радиосиновиэктомия или радиосиновиортез (РСО) – метод с доказанной эффективностью для местного лечения хронических воспалительных заболеваний суставов. При локальном введении радиоактивного вещества в сустав происходит воздействие на синовиальную оболочку сустава, что ведет к формированию ее поверхностного фиброза и стойкому подавлению воспаления. Метод является альтернативой хирургической синовиэктомии и предназначен для местного лечения практически всех видов хронических синовитов, за исключением инфекционного. Показаниями для РСО являются

различные синовиты: при ревматоидном артрите (РА), серонегативных артритах, гемофилической артропатии, рецидивирующих внутрисуставных выпотах после внутрисуставных вмешательств, пигментном виллонодулярном синовите, остеоартрозе, после суставного протезирования.

Термин «радиосиновиортез» был предложен Delbarre et al. [1] и означает восстановление (ортез) синовиальной оболочки с помощью радионуклидов. Вводимые в пораженный воспалением сустав в виде коллоидов или микросфер радиофармпрепараты (РФП) распределяются по поверхности синовиальной оболочки, захватываются макро-



фагами и вызывают поверхностный фиброз синови, что ведет к подавлению воспаления. Это дает эффект, сравнимый с эффектом хирургической синовэктомии, однако собственно эктомии, т. е. удаления ткани при этом не происходит. В англо-американской литературе используется термин «радиосиновэктомия» или «радиационная синовэктомия», а в немецкой – «радиосиновиртез».

Первые упоминания в литературе о воздействии радиоактивных элементов на ткани суставов относятся к 1923 г. и принадлежат С. Ishido [2]. Его работа называлась «О действии радиоактивного тория на суставы» и была посвящена изучению влияния на суставы лабораторных животных изотопа тория ( $^{228}\text{Th}$ ). Это была «эпоха радия», когда радиоактивные элементы использовались в совершенно неожиданных сферах. Промышленно производились мыло и шампуни с радием, губные помады, пудры и даже шоколад. Презервативы, обработанные радием, считались средством особой силы, предотвращающим заболевания, передаваемые половым путем, а «радиевая вода» была «эликсиром жизненной энергии». Она стоила очень дорого, но богатые люди тогда могли позволить себе употреблять ее, в т. ч. при болезнях суставов. Позже, в 1952 г., K. Fellingner и J. Schmid впервые применили внутрисуставное введение изотопов в качестве средства локальной терапии у пациентов, страдающих ревматическими заболеваниями [3].

В 1960-х гг. для РСО использовались изотопы золота ( $^{198}\text{Au}$ ), испускающие не только бета-частицы, но и обладающие мощным гамма-излучением. Их применение было сопряжено с высоким риском облучения персонала и требовало изоляции пациентов в специальных палатах [4].

С 1990-х гг. в Германии было начато широкое использование РСО, в т. ч. и в амбулаторном режиме, поскольку при внутрисуставных введениях бета-излучающих препаратов опасность облучения окружающих людей с превышением дозы в 1,5 мЗв за календарный год на расстоянии 1 м является практически нереальной. Иными словами, РСО с использованием бета-излучателей не вызывает радиационной опасности ни для людей, ни для окружающей среды. Радионуклид проникает в ткани сустава на несколько миллиметров и практически не выводится из организма. Таким образом, основанием для госпитализации пациентов могут явиться медицинские показания, а не требования радиационной безопасности. В настоящее время в Германии примерно 63 тыс. суставов в год подвергаются РСО. Это число превосходит количество процедур радиойодтерапии при заболеваниях щитовидной железы [5].

В России метод успешно применялся до 1990-х гг. При этом даже наиболее старый препарат – радиоколлоид на основе золота ( $^{198}\text{Au}$ ) показывал хорошую результативность [6]. Однако, к сожалению, на сегодняшний день данный метод в нашей стране недоступен, и пациенты вынуждены проходить лечение за рубежом.

### Показания и противопоказания к РСО

Метод РСО показан для местного лечения многих видов хронических синовитов [7–18]. Показания для РСО с каждым годом дополняются и совершенствуются. С учетом немецких методических рекомендаций и рекомендаций Европейской ассоциации ядерной медицины РСО применяются для локальной терапии синовитов при таких заболеваниях, как [19, 20]:

- РА;
- серонегативные спондилоартропатии (т. е. реактивный артрит, псориатический артрит);

- гемартроз при гемофилии;
- рецидивирующий внутрисуставной выпот (после артротомии);
- пигментный виллонодулярный синовит;
- остеоартроз (ОА);
- недифференцированные артриты, сопровождающиеся синовитами и суставными выпотами;
- после суставного протезирования: стойкие выпоты, так называемая «полиэтиленовая болезнь» (термин, появившийся за рубежом и означающий появление стойкого воспаления после эндопротезирования сустава из полиэтиленового материала).

К противопоказаниям относятся:

- инфекционный артрит;
- детский возраст;
- беременность;
- лактация.

В зависимости от размеров суставов рекомендуются разные РФП, основанные на радионуклидах с различной энергией бета-частиц и разной длиной их пробега в тканях организма.

Для оказания корректной медицинской помощи необходимо тесное сотрудничество специалистов ядерной медицины с ревматологами и ортопедами. Чаще всего РСО рекомендуют применять в тех случаях, когда методы консервативной терапии исчерпаны, и внутрисуставное введение кортикостероидов также не дает необходимых результатов.

### Обзор существующих и разрабатываемых РФП

Одно из первых сообщений о применении изотопов для терапии было опубликовано в 1952 г. (Fellingner K., Schmid J.) [3]. Механизм действия заключается в следующем. Связываясь с недиффундирующим коллоидом размером 1–20 микрон, радиоизотоп остается в синовиальной жидкости, а затем фагоцитируется макрофагами синовиальной оболочки, оказывая локальное лучевое воздействие. Облучение клеток-мишеней синовиальной оболочки первоначально останавливает воспалительный ответ и впоследствии приводит к регрессу синовиальной пролиферации с последующим формированием поверхностного фиброза синови. В результате это приводит к стойкому подавлению воспаления в суставе, значительному снижению артралгий, улучшению функции сустава.

РФП для РСО состоят из нерастворимых коллоидов, меченных  $\beta$ -излучающими радиоизотопами, или микросфер (макроагрегатов), содержащих изотопы. Благодаря правильному подбору РФП возможно избежать необоснованной лучевой нагрузки на соседние ткани. Коллоидный раствор иттрия-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) со средней длиной пробега  $\beta$ -частиц в мягких тканях 2,8 мм применяется для терапии крупных суставов (например, коленных). Коллоидный раствор рения-186 ( $^{186}\text{Re}$ ) с длиной пробега  $\beta$ -частиц, равной 1,0 мм, используется для лечения средних суставов (например, локтевых). А коллоидный раствор эрбия-169 ( $^{169}\text{Er}$ ) с длиной пробега  $\beta$ -частиц 0,3 мм – для лечения мелких суставов пальцев кистей и стоп. Количество радиоактивных изотопов (активность) также зависит от размера пораженного сустава. Так, например, в коленный сустав вводят до 185 МБк  $^{90}\text{Y}$ , а в межфаланговые суставы пальцев кисти – по 15 МБк  $^{169}\text{Er}$  [21]. В таблице 1 представлены некоторые изотопы, входящие в состав коммерчески доступных РФП, применяемых для РСО.

Е. Kresnik et al. [22] было проведено большое исследование по анализу результатов РСО 2190 суставов. Оно показало высокую терапевтическую эффективность метода ( $73 \pm 17\%$ ). Наибольшее число положительных ответов на лечение было получено при гемофилическом артрите. Помимо уменьшения симптомов артрита, РСО позволяет привести к уменьшению гиперваскуляризации синовиальной оболочки с последующим значительным снижением числа эпизодов внутрисуставных кровотечений. Число позитивных ответов при РА было ниже и сильно зависело от стадии деструктивных изменений. Так, при начальной стадии (стадия I по Штейнброкеру) эффективность составила  $73 \pm 12\%$ , тогда как при выраженных деструкциях (стадия III по Штейнброкеру) эффект был только у  $52 \pm 24\%$  пациентов. В таблице 2 представлены данные по ответам на терапию в зависимости от стадии заболевания.

Как следует из представленных в таблице 2 данных, для получения наилучшего ответа на РСО его следует провести пациенту до развития деструктивных изменений в суставах.

В различных литературных обзорах начиная с 1950-х гг. положительные ответы на лечение отмечены в 55–79% случаев для межфаланговых суставов пальцев, в 60–83% – для суставов средних размеров (запястье, локоть, плечо и лодыжка), в 40–85% – для коленных [23]. Диапазон положительных ответов велик, что связано с различиями в критериях оценки ответа на терапию.

Ограниченная доступность РФП для РСО является основным недостатком метода, что не позволяет его широко использовать как стандартную клиническую процедуру. Различные бета-излучающие радионуклиды, которые применялись для мечения коллоидов и потенциально могут быть использованы для проведения РСО, представлены в таблице 3.

**Таблица 1. Изотопы, входящие в состав коммерчески доступных РФП, применяемых при РСО, и особенности их применения**

Сустав	Применяемая активность МБк (мКи)	Рекомендуемый объем РФП для введения (мл)
Коленный	$^{90}\text{Y}$ 185–232 (5–6,3)	5
Тазобедренный	$^{186}\text{Re}$ 74–185 (2–5)	3
Плечевой	$^{186}\text{Re}$ 74–185 (2–5)	3
Локтевой	$^{186}\text{Re}$ 74–111 (2–3)	1–2
Голеностопный	$^{186}\text{Re}$ 74–111 (2–3)	1–2
Суставы кисти	$^{186}\text{Re}$ 37–74 (1–2)	1–1,5
Межфаланговые суставы	$^{169}\text{Er}$ 37–74 (1–2)	1,5–2

В странах Азии и Южной Америки широко применяется РФП на основе коллоида фосфора-32 ( $^{32}\text{P}$ ), причем основная группа пациентов – дети, страдающие гемофилией [24]. В условиях жесткого дефицита фактора свертывания это является важным способом решения проблем лечения таких пациентов.

### Рений-188

Все представленные в таблице 3 РФП, кроме рения-188, производятся на радиофармацевтических заводах и доставляются в клиники по предварительным заказам, что в совокупности с быстрыми периодами полураспада радионуклидов и невозможностью хранения готового РФП сильно осложняет логистику и весь клинично-технологический цикл терапии. Генератор вольфрам-188/рений-188 ( $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ ) позволяет получать  $^{188}\text{Re}$  непосредственно в клинике. Рений-188 – дочерний нуклид, образующийся при распаде  $^{188}\text{W}$ , который, в свою очередь, является реакторным продуктом с физическим периодом полураспада ( $T_{1/2}$ ) 69 дней. Это дает возможность использовать генератор непосредственно в клинике для приготовления РФП фактически под каждого конкретного больного до 6 мес. при достаточно высокой исходной активности. Коллоидные композиции, меченные генераторным радионуклидом  $^{188}\text{Re}$ , способны заменить  $^{90}\text{Y}$  для лечения коленного сустава. Максимальная энергия бета-распада этих радионуклидов схожа, однако благодаря наличию мягкого гамма-излучения (155 кэВ) становится возможным получение сцинтиграфических снимков с целью установления распределения препарата. Ввиду того, что период полураспада у  $^{188}\text{Re}$  значительно короче, чем у  $^{90}\text{Y}$ , вводимые активности могут быть больше. Активность, применяемая для взрослых, варьировалась от 555 до 917 МБк по  $^{188}\text{Re}$  [25], соответственно, для детей использовали меньшие дозировки [26].

**Таблица 2. Ответ на лечение методом радиосиноэктомии различных суставов (исследование Е. Kresnik et al. (22))**

Вид заболевания	Ответ на лечение (%)
Общее число	$73 \pm 17$
Ревматоидный артрит	$65 \pm 15$
I стадия РА	$73 \pm 12$
II стадия РА	$64 \pm 17$
III стадия РА	$52 \pm 24$
Остеоартрит	$52 \pm 15$
Гемофилический артрит	$91 \pm 4$

**Таблица 3. Физические характеристики радиоизотопов, используемых для РСО**

Радионуклид	$\beta$ $E_{\text{max}}$ , МэВ	$\gamma$ кванты, % (кэВ)	Пробег $\beta$ частиц, макс. (мм)	Пробег $\beta$ частиц, средн. (мм)	Период полураспада (сут)	Вводимая активность (МБк)
Иттрий-90	2,26	–	11,0	3,6	2,7	185–250
Рений-186	0,98	9 (137)	3,7	1,2	3,7	37–185
Эрбий-169	0,34	–	1,0	0,3	9,5	15–37
Рений-188	2,1	15 (155)	11,0	3,8	0,71	555–920
Гольмий-166	1,84	6 (81)	8,4	3,3	1,1	1,111
Диспрозий-165	1,3	4 (90)	5,7	1,3	0,1	9,990
Золото-198	0,95	95 (412)	3,9	1,0	2,7	18–370
Самарий-153	0,81	28 (103)	2,5	0,8	1,9	590

Первый коллоид на основе  $^{188}\text{Re}$  для РСО был описан в 1995 г. Исследования, проведенные на коллоиде серы с  $^{188}\text{Re}$ , показали стабильность 95% *in vitro* в течение 3 дней [27]. Фармакокинетические исследования микросфер с рением-188 (с размером частиц 15 мкм) показали следующие результаты удерживания в коленном суставе кролика: 98,7, 94,6 и 93,6% после 1, 24 и 48 ч соответственно [28]. Данные фармакокинетики показали очень низкое распространение радиоактивности по всем органам в течение исследования, что указывает на минимальную утечку РФП из коленного сустава животного. Авторы пришли к выводу, что микросферы с  $^{188}\text{Re}$  являются потенциальным кандидатом для радиосиноэктомии. Микросферы, меченные рением-188, были стабильны *in vitro* на протяжении 3 дней на уровне 98%. Две недели спустя после инъекции в коленный сустав кроликов в синовиальной оболочке произошли увеличение фибробластов и фиброзные изменения в синовиальной сумке. Также обнаружилось дополнительное закупоривание сосудов и капилляров в ответ на радиационное облучение синовиальной оболочки [29].

Е.В. Lee et al. изучали оловянный коллоид, меченный рением-188 [30]. В сравнении с коллоидом на основе серы [29, 31] он продемонстрировал лучшие показатели объемного и поверхностного распределения [32]. Первый опыт применения у пациентов был получен Р. Li et al. [25] при лечении 29 больных гемофилией. Длительность последующего наблюдения составила 18 мес. В зависимости от толщины синовиальной оболочки, установленной при МРТ, были использованы 3 уровня активности: 555 МБк (15 мКи), 687 МБк (19 мКи) и 917 МБк (25 мКи). Размеры частиц коллоида сульфида рения ( $^{188}\text{Re}$ ) составили от 2 до 20 мкм.

Отличные результаты в ближайшем периоде были получены у 75%, а сокращение частоты кровотечений – у 100% пациентов. На 18-м мес. исследования эффект сохранялся у 71%. Зависимости между вводимой активностью и терапевтической эффективностью установлено не было. В оценке МРТ были установлены значительное уменьшение толщины синовиальной оболочки и пролиферация синовиальных ворсинок после лечения. Никаких подтверждений повреждения суставного хряща найдено не было. Данные о биораспределении с использованием сцинтиграфии указывают на отсутствие значимых активностей в мочевом пузыре, костном мозге, печени, селезенке и региональных лимфатических узлах, также уровень активности в крови был незначительным. Эти данные основаны высокой *in vitro* стабильностью коллоидов с рением-188 и низким уровнем высвобождения изотопа из препарата.

Под эгидой Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) в 2001 г. было проведено сравнительное исследование радиофармацевтических препаратов, предназначенных для радиосиноэктомии [33]. Цель данного исследования заключалась в оценке терапевтической эффективности, выраженной в контроле болевого синдрома коленного сустава у пациентов с РА или гемофильным артритом, при использовании коммерчески доступного радиоколлоида с  $^{90}\text{Y}$ , по сравнению с эффективностью препаратов на основе  $^{188}\text{Re}$  и  $^{32}\text{P}$ . Стратегия заключалась в том, чтобы оценить перспективность использования  $^{188}\text{Re}$  и  $^{32}\text{P}$  с целью улучшения доступности РСО во всем мире, особенно в Азии и Южной Америке. Изучая

биокинетику, фиксировали процент от введенной активности коллоида с  $^{188}\text{Re}$  в крови на 4-й, 12-й, 24-й и 72-й ч. Были получены следующие значения:  $0,06 \pm 0,05$ ;  $0,12 \pm 0,09$ ;  $0,21 \pm 0,19$ ;  $0,14 \pm 0,08\%$  соответственно. Содержание выведенной активности с  $^{188}\text{Re}$  с мочой составило  $1,65 \pm 3,00\%$  через 72 ч после терапии. Процент содержания в крови от введенной активности для коллоида с  $^{32}\text{P}$  был значительно выше:  $5,8 \pm 3,1$ ;  $5,7 \pm 2,8$ ;  $4,4 \pm 3,3$ ;  $3,8 \pm 3,4$  после 1, 2, 3 и 24 ч соответственно [33]. Степень высвобождения препарата зависит от размера частиц в составе препарата. Такие различия в содержании активности в крови и моче на двух препаратах могут объясняться более коротким периодом полураспада у рения-188 и более мелким размером частиц в коллоиде  $^{32}\text{P}$  (0,2–0,35 мкм у коллоида с  $^{32}\text{P}$  по сравнению с 1–10 мкм коллоида олова, меченного  $^{188}\text{Re}$ ). Эти биокинетиические исследования указывают на то, что  $^{188}\text{Re}$  является наиболее подходящим для РСО. В этом исследовании 96 детей в возрасте от 4 до 12 лет, страдающих гемофилическими артропатиями, были пролечены препаратами на основе  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{90}\text{Y}$  с активностями, соответствующими их возрасту. Было показано, что после проведения РСО количество кровотечений значительно уменьшилось. До проведения РСО в исследуемой группе отмечалось высокое число кровотечений (391 в течение 1 мес.). Спустя 1 мес. после РСО было отмечено уменьшение числа кровотечений до 53 случаев, до 50 – спустя 3 мес., 32 случая – через 6 мес. после РСО. В течение 6 мес. после РСО 48% пациентов вообще не имели внутрисуставных кровотечений (100% снижение), у 38% число кровотечений снизилось на 80%, в 14% случаев – на 50%. По показаниям детей и их опекунов зафиксированы значительное улучшение качества жизни, подтвержденное улучшенной подвижностью, и значительное уменьшение количества пропущенных учебных дней. Исследованная подгруппа из 13 пациентов с гемофилией, пролеченных коллоидом с  $^{188}\text{Re}$ , показала схожие результаты [33].

Исследование по лечению коллоидом на основе  $^{188}\text{Re}$  16 больных РА также проводилось под эгидой МАГАТЭ. Уровень боли был документирован по 10-балльной шкале. Облегчение боли было значительно выше у пациентов, получавших коллоид  $^{188}\text{Re}$ , по сравнению с контрольной группой, получавшей внутрисуставные введения глюкокортикоидов [34]. За исключением 1 случая с контурированным и обратимым некрозом кожи в месте введения РФП или обратимого набухания коленного сустава никаких других серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было [26, 35]. Данные о биокинетиике и проведенные клинические исследования подтверждают, что коллоиды с  $^{188}\text{Re}$  являются безопасными и эффективными в лечении гемофилии и РА. Однако имеющихся данных еще недостаточно.

Обычно препараты на основе  $^{188}\text{Re}$  используют для введения в крупные суставы, однако исследователи из Индии опубликовали работу об успешном применении коллоида  $^{188}\text{Re}$  для РСО мелкого сустава при РА [36]. 45-летняя пациентка, страдающая РА, жаловалась на отек и боль в суставе безымянного пальца правой руки на протяжении 6 мес. Консервативная терапия была неэффективна. Ей был введен препарат на основе коллоида олова, меченный  $^{188}\text{Re}$ , общей активностью 370 МБк. Палец пациентки был зафиксирован на 48 ч. В течение следующих 3-х мес. отек спал, а боли значительно уменьшились.



### Лютеций-177

Одним из весьма перспективных изотопов для применения в радионуклидной терапии является лютеций-177 (Lu-177). Его физические характеристики позволяют использовать его для внутрисуставных введений. Наличие гамма-излучения дает возможность следить за распределением препарата с помощью гамма-камеры.

Были проведены исследования по оценке эффективности РСО с препаратом гидроксиапатит (ГАП), меченным Lu-177, в лечении рецидивирующего синовита, сопровождающегося выпотом в коленных суставах при РА [37]. Десяти пациентам, страдающим стойкими синовитами коленных суставов, был введен ГАП, содержащий Lu-177, активностью по  $333 \pm 46$  МБк. Мониторинг распределения препарата проводили на гамма-камере при сканировании всего тела и гамма-томографической визуализации коленного сустава. Состояние пациентов оценивалось клинически (перед РСО и через 6 мес.). Использовались следующие параметры: индекс учета боли по 100-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценка улучшения подвижности коленных суставов и учет интенсивности ночных болей. Ответ на РСЭ был классифицирован как плохой при динамике ВАШ на менее чем 25 пунктов, как средний – при динамике ВАШ на  $\geq 25-50$ , как хороший – при динамике ВАШ на  $\geq 50-75$ , как отличный – при снижении ВАШ на 75 и более пунктов. У всех 10 пациентов при сканировании всего тела не было отмечено никакой «утечки» введенной активности в нецелевые органы. Сканирование сустава через 1 мес. после лечения показало полное сохранение ГАП Lu-177 в суставах. У всех пациентов после 6 мес. наблюдения констатированы уменьшение боли и проявлений синовитов, увеличение подвижности суставов. Процент улучшения ВАШ от исходных значений спустя 6 мес. после РСО –  $79,5 \pm 20,0\%$ . Это в значительной степени было связано с возрастом пациентов ( $p = 0,01$ ) и длительностью заболевания ( $p = 0,03$ ). В коленных суставах с 0 и I стадией заболевания по Штейнбрökerу отмечен результат значительно лучше, чем в суставах с более выраженными изменениями (стадии III и IV по Штейнбрökerу), и получен более стойкий ответ. Клиническая динамика по ВАШ составила 75% против 45,8%. Общий показатель ответа на терапию (ВАШ  $\geq 50$ ) составил 80%. Ремиссия боли в течение ночи была достигнута в 100% случаев, а у 80% пациентов улучшилась подвижность коленных суставов. Препарат ГАП Lu-177 был оценен при применении у пациентов с хроническими синовитами коленных суставов ревматоидного происхождения как безопасный и эффективный. РСО с лютецием-177 продемонстрировал высокий терапевтический эффект в течение 6 мес. без каких-либо значимых побочных эффектов. Предварительные исследования показывают, что меченные Lu-177 частицы ГАП являются перспективными и экономически оправданными средствами для РСО.

### Иттрий-90

Радиокolloиды на основе иттрия-90 (Y-90) широко и давно применяются для введения в крупные суставы. Благодаря тому, что Y-90 является «чистым» бета-эмиттером, он безопасен для окружающих, однако это затрудняет его визуализацию после введения пациенту. Группа польских исследователей опубликовала результаты своего опыта применения РСО [38]. В данном исследовании авторы оценивали эффективность применения Y-90 у нескольких

групп пациентов с различными заболеваниями суставов. В исследование вошли 70 пациентов в возрасте от 29 до 65 лет, страдающие РА, спондилоартропатиями (СА) и остеоартритом (ОА) с экссудативными синовитами коленных суставов. С лечебной целью внутрисуставно вводили радиофармацевтический коллоид с Y-90 активностью 185–222 МБк в объеме 2–3 мл, затем суставы иммобилизовали на 72 ч. В динамике оценивали скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (СРБ), а также проводили УЗИ коленных суставов. Наиболее существенная динамика состояния синовиальной оболочки до и после процедуры была получена в группе больных РА. Уменьшение объема суставного выпота до и после процедуры была статистически значимой во всех группах и сопоставимой между группами. Наибольшее снижение воспалительных параметров до и через 4 нед. после РСО наблюдалось у пациентов с РА.

Важно отметить, что не в каждом случае суставного выпота следует применять РСО. Неудачи могут быть связаны с неверным выбором показаний. Так, в одной работе был проанализирован случай неудачного применения РСО [39]. Лечение проводилось у большого с выпотом коленного сустава и гистологически доказанным неспецифическим артритом. Первоначально был получен частичный ответ на РСО, но позже был отмечен рецидив с выпотом и артралгиями. Последующая хирургическая синовэктомия и гистопатологическая экспертиза показали, что заболевание имело туберкулезное происхождение. Таким образом, в странах, эндемичных по туберкулезу, следует иметь в виду возможную инфекционную этиологию заболевания, прежде чем использовать РСО.

### Заключение

РСО – это простой, быстрый и безболезненный для пациента метод лечения различных синовитов. Благоприятный эффект отмечается в 50–80% случаев. Лечение должно проводиться по возможности до развития значительных деструктивных изменений. РСО при РА не заменяет базисную терапию, а действует локально. Однако за счет стойкого подавления хронического суставного воспаления это лечение препятствует активации системного воспалительного ответа. Действие базисной терапии и РСО является синергичным и предполагает совместное участие ревматологов и врачей ядерной медицины. Таким образом, метод РСО по своей эффективности сходен с хирургической синовэктомией, однако не требует длительной госпитализации и последующей реабилитации.

Анализируя возможные перспективы развития метода, точнее сказать, возрождение его на новом уровне развития, следует отметить, что использование препаратов на основе рения-188 представляется наиболее универсальным путем решения этой задачи. Опираясь на его физические характеристики, учитывая уже имеющийся научный опыт, изложенный в публикациях, можно рекомендовать Re-188 в качестве оптимального средства для РСО крупных суставов. Однако, как отмечалось в одной из работ, можно рассмотреть возможность его применения и в суставах самого разного размера [36]. Лечение препаратами на основе Re-188 можно было бы использовать в соответствии с методическими рекомендациями Европейской ассоциации ядерной медицины [40]. С учетом высокой стоимости и ограниченной распространенности препаратов

для РСО генераторное получение  $^{188}\text{Re}$  без носителя позволит приготавливать препарат непосредственно в клинике перед введением пациенту.

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба (Обнинск) создан новый оригинальный препарат для РСЭ на основе  $^{188}\text{Re}$ , помещенного в микросферы альбумина с размерами частиц 5–10 мкм. В доклинических исследованиях показано, что при внутрисуставном введении достигается полное удержание в колленном суставе, печени и других органах и тканях – следовое накопление. Поглощенная доза в синовии – 240 Гр (при введении 3 МБк). Через 21 сут отмечается подавление воспаления, вызванного экспериментальным синовитом [41, 42]. Развитие этого метода в России позволит нашим пациентам получать лечение, доступное сейчас только за рубежом.

### Литература

1. Delbarre F., Cayla J., Menkes C. J. et al. La synoviorthèse par les radioisotopes. Book La synoviorthèse par les radioisotopes // Editor Presse Med. 1968. P. 1045–1050.
2. Ishido C. Über die Wirkung des Radiothorium auf die Gelenke. Strahlentherapie. Book über die Wirkung des Radiothorium auf die Gelenke. Strahlentherapie // Editor. 1923. P. 537–544.
3. Fellingner K., Schmid J. Die lokale Behandlung der rheumatischen Erkrankungen // Wien Z Inn Med. 1952. T. 33. № 9. P. 351–363.
4. Ansell B.M., Crook A., Mallard J.R., Bywaters E.G.L. Evaluation of Intra-articular Colloidal Gold Au 198 in the Treatment of Persistent Knee Effusions // Annals of the Rheumatic Diseases. 1963. Vol 22 (6). P. 435–439.
5. Mödder G. Radiosynoviorthese (Radiation Synovectomy) // Clinical Nuclear Medicine Biersack H.-J., Freeman L. M. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2007. P. 512–518.
6. Дроздовский Б.Я., Иконников А.И., Крылов В.В. Радиосиновиортез в лечении больных ревматоидным артритом // Медицинская радиология. 1990. Т. 7. С. 6–9 [Drozdovskij B.Ja., Ikonnikov A.I., Krylov V.V. Radiosynoviortez v lechenii bol'nyh revmatoidnym artritom // Medicinskaja radiologija. 1990. T. 7. C. 6–9 (in Russian).]
7. Mödder G. Radiosynoviorthese. Involvement of nuclear medicine in rheumatology and orthopaedics // Meckenheim. 1995.

8. Mödder G. Nuklearmedizinische Therapie (RadioSynoviorthese) in Rheumatologie und Orthopaedie. Der Nuklearmediziner. 1995. Vol. 18. P. 15–32.
9. Kampen W.U., Brenner W., Kroeger S. et al. Long-term results of radiation synovectomy: a clinical follow-up study // Nucl Med Commun. 2001. Vol. 22(2). P. 239–246.
10. Kampen W.U., Brenner W., Czech N., Henze E. Intraarticular application of unsealed beta-emitting radionuclides in the treatment course of inflammatory joint disorders. Book Intraarticular application of unsealed beta-emitting radionuclides in the treatment course of inflammatory joint disorders // Editor. 2002. P. 77–87.
11. Kampen W.U., Voth M., Pinkert J., Krause A. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [ $^{90}\text{Y}$ ] colloid in rheumatoid arthritis and related indications // Book Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [ $^{90}\text{Y}$ ] colloid in rheumatoid arthritis and related indications // Editor. 2007. P. 16–24.
12. Fischer M., Mödder G. Radionuclide therapy of inflammatory joint diseases // Nucl Med Commun. 2002. Vol. 23 (9). P. 829–831.
13. Hoefnagel C.A., Clarke S.E.M., Fischer M. et al. Radionuclide therapy practice and facilities in Europe // European Journal of Nuclear Medicine. 1999. Vol. 26 (3). P. 277–282.
14. Farahati J., Schneider P., Reiners C. Radionuklidtherapie bei entzündlichen Gelenkerkrankungen: Schlusswort // Dtsch Arztebl International. 2006. Vol. 103 (41). P. 2719.
15. Brenner W. Grundlagen und Technik der Radiosynoviorthese // Nuklearmediziner. 2006. Vol. 29 (01). P. 5–14.
16. Das B.K., Mödder G., Pradhan P.K., Shukla A.K. Concept of radiosynovectomy. A novel approach in the treatment of joint disorders // Book Concept of radiosynovectomy. A novel approach in the treatment of joint disorders // Editor. 2004. P. 1–5.
17. Mödder G., Mödder-Reese R. Radiosynoviorthese (radiation synovectomy): State of the Art 2011 // Book Radiosynoviorthese (radiation synovectomy): State of the Art 2011 // Editor. 2011. P. 154–155.
18. Kampen W.U., Voth M., Pinkert J., Krause A. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [ $^{90}\text{Y}$ ] colloid in rheumatoid arthritis and related indications // Rheumatology (Oxford). 2007. Vol. 46. P. 16–24.
19. Farahati J., Reiners C., Fischer M. et al. Leitlinie für die Radiosynoviorthese // Nuclear-Medizin. 1999. Vol. 38 (6A). P. 254–255.
20. Clunie G., Fischer M., EANM EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003. Vol. 30. P. 12–16.
21. Лиепе К., Крылов В.В. Радиосиновиортез в лечении воспалительных заболеваний суставов // Научно-практическая ревматология. 2013. № 6. С. 7 [Liepe K., Krylov V.V. Radiosynoviortez v lechenii vospalitelnyh zabolovanii sustavov // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2013. № 6. S. 7 (in Russian)].
22. Kresnik E., Mikosch P., Gallowitsch H.J. et al. Clinical outcome of radiosynoviorthesis: A meta-analysis including 2190 treated joints // Nucl Med Commun. 2002. Vol. 23. P. 683–688.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

## Случай кожной формы красной волчанки, индуцированной применением голимумаба

Мустафа Аль-Иззи, Ашраф Рида

Mediclinic Welcare Hospital, Дубай, Объединенные Арабские Эмираты

### РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай пациентки 63 лет, страдающей ревматоидным артритом (РА) более 10 лет. Ранее больная получала метотрексат, на фоне чего развилась лекарственная непереносимость. При обострении РА проводилась базисная терапия лефлуномидом 20 мг/сут с незначительным эффектом. В связи с полирезистентностью пациентки к традиционной базисной терапии был назначен ингибитор фактора некроза опухоли (ФНО) – голимумаб 50 мг подкожно, ежемесячно. Через 3 нед. после второй инъекции были отмечены проявления подострой кожной волчанки и дискоидной волчанки. Несмотря на то, что применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – ингибиторов ФНО- $\alpha$  в виде антител или растворимых рецепторов обычно ассоциируется с индукцией аутоантител, красная волчанка, индуцированная анти-ФНО ГИБП, встречается относительно редко. Она может осложнять терапию любыми ингибиторами ФНО. Кожные, почечные и церебральные проявления, а также антитела к двуспиральной ДНК чаще встречаются при волчанке, связанной с анти-ФНО ГИБП, чем при классической лекарственной системной красной волчанке. Голимумаб должен быть добавлен в список лекарств, способных индуцировать или обострять кожную форму красной волчанки.

**Ключевые слова:** дискоидная волчанка, подострая кожная красная волчанка, голимумаб, ревматоидный артрит.

**Для цитирования:** Аль-Иззи М., Рида А. Случай кожной формы красной волчанки, индуцированной применением голимумаба // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 1. С. 41–43.

## ABSTRACT

Cutaneous lupus erythematosus induced by golimumab therapy  
Mustafa Al Izz, Ashraf Reda

Mediclinic Welcare Hospital, Dubai, United Arab Emirates

A clinical case of a 63-year-old patient suffering from rheumatoid arthritis (RA) for more than ten years is presented. Earlier the patient received methotrexate, which induced the development of drug intolerance. In the exacerbation of RA, basic therapy with leflunomide 20 mg / day showed a slight effect. In connection with the multidrug resistance of the patient to traditional basic therapy, the inhibitor of tumor necrosis factor (TNF) -golimumab 50 mg subcutaneously, monthly, was prescribed. Three weeks after the second injection, the appearance of subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus was noted. The use of protein-based anti-TNF- $\alpha$  therapies such as antibodies and soluble TNF- $\alpha$  receptors is commonly associated with the induction of autoantibodies, whereas anti-TNF-induced lupus (ATIL) is rare. It can complicate the therapy with any TNF inhibitor. Cutaneous, renal and cerebral manifestations, as well as antibodies to double-stranded DNA, are more common in ATIL as compared to classical drug-induced lupus (DIL). Golimumab should be added to the list of drugs that can induce or exacerbate cutaneous lupus erythematosus.

**Key words:** discoid lupus, subacute cutaneous lupus erythematosus, golimumab, rheumatoid arthritis.

**For citation:** Al Izz M., Reda A. Cutaneous lupus erythematosus induced by golimumab therapy // RМЖ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 1. P. 41–43.

Представлен клинический случай пациентки – 63-летней арабской женщины оманского происхождения, страдающей ревматоидным артритом (РА) более 10 лет. По результатам анализов крови у пациентки имелись антитела как к ревматоидному фактору, так и к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Также у нее отмечался «сухой синдром» в виде ксеростомии и ксерофтальмии с наличием антитела к анти-Ro/SSA. Антиядерные антитела (АНА) при этом не выявлялись. РА в данном случае отличался достаточно тяжелым течением, потребовавшим оперативного вмешательства по замене обоих коленных и правого тазобедренного сустава.

Пациентка получала базисную терапию метотрексатом перорально в течение 6 мес., на фоне чего у нее развилась непереносимость к препарату в виде выраженной диспепсии, потребовавшая прекращения терапии. Позже, в течение некоторого времени, пациентка не наблюдалась специалистами по причине нерегулярной явки к врачу и, по-видимому, не получила лечения вследствие лекарственной непереносимости. У пациентки имелись следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца.

Впоследствии она была вновь госпитализирована в стационар с выраженным обострением полиартрита плечевых, лучезапястных суставов и суставов кистей рук. При лабораторном исследовании были выявлены значительное ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 136 мм/ч, увеличение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 97 мг/л (при норме <5 мг/л) и нормохромная нормоцитарная анемия с уровнем гемоглобина 8,9 г/дл. Ее индекс DAS28 равнялся 7,1.

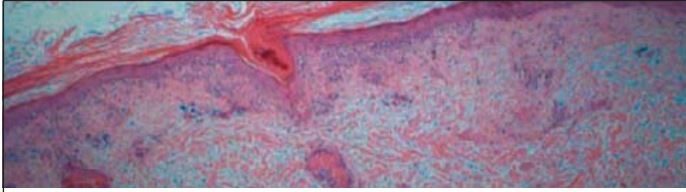


Рис. 1. Кольцевидное эритематозное псориазиформное шелушение



Рис. 2. Атрофия кожи волосистой части головы, закупорка волосяных фолликулов и рубцовая алопеция





**Рис. 3. Биопсия кожи из очага в верхней части спины.** Гиперкератоз кожи, закупорка волосяных фолликулов. Базальная вакуолизация и нарушение пигментации в субэпидермальном пространстве. Интрадермальный периваскулярный и перифолликулярный лимфоцитарный инфильтрат и отек

Рентгенологическое исследование грудного и поясничного отдела позвоночника выявило уменьшение высоты нескольких позвонков, контуры которых на фоне просветления тел выглядели четко, как после «карандашной прорисовки», что свидетельствовало в пользу остеопороза. Остеопороз был подтвержден с помощью денситометрии.

Больной были проведены инъекции глюкокортикостероидов в пораженные плечевые суставы с хорошим терапевтическим эффектом.

Пациентке также проводилась базисная терапия лефлуномидом 20 мг/сут в течение 12 нед. с незначительным эффектом, при этом была отмечена анорексия с потерей веса, которая считается неблагоприятным эффектом лефлуномида, в связи с чем его доза была снижена до 10 мг.

В связи с полирезистентностью пациентки к традиционной базисной терапии встал вопрос о назначении ей генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). После обсуждения с пациенткой вариантов терапии было принято решение остановиться на ингибиторах фактора некроза опухолей (ФНО), ей была начата терапия голимумабом 50 мг подкожно, ежемесячно. Первая инъекция препарата была сделана в один день с внутривенной инфузией 5 мг золедроновой кислоты для лечения остеопороза. Был отмечен хороший эффект со значительным субъективным и клиническим улучшением суставной симптоматики. Спустя 1 мес. была сделана повторная инъекция голимумаба. Через 3 нед. после этой инъекции при осмотре дерматологом у нее было отмечено появление значительных по размерам участков кольцевидного эритематозного псориазиформного шелушения на грудной клетке, верхней части спины и руках, напоминающих проявления подострой кожной волчанки. На волосистой части головы и ушах отмечались участки атрофии кожи в виде депигментированных пятен с тенденцией к распространению, закупорка волосяных фолликулов и рубцовая алопеция, сходные с симптомами дискоидной волчанки (рис. 1, 2). Биопсия кожи из очага в верхней части спины показала гистопатологическую картину гиперкератоза по типу «баскетбольной корзины» и закупорки волосяных фолликулов. В субэпидермальном пространстве отмечались базальная вакуолизация и нарушение пигментации. Внутри дермы были выявлены поверхностный периваскулярный и перифолликулярный лимфоцитарный инфильтрат и отек, указывающий на присутствие муцина (рис. 3).

### Обсуждение

Хотя применение ГИБП – ингибиторов ФНО- $\alpha$  в виде антител или растворимых рецепторов обычно ассоцииру-

ется с индукцией аутоантител, красная волчанка, индуцированная анти-ФНО ГИБП, встречается относительно редко [1]. Она может осложнять терапию любыми ингибиторами ФНО, но ее частота и клинические характеристики варьируются в зависимости от типа препарата. Кожные, почечные и церебральные проявления, а также антитела к двуспиральной ДНК чаще встречаются при волчанке, связанной с анти-ФНО ГИБП, чем при классической лекарственной СКВ. Это предполагает различные механизмы патогенеза этих двух болезней. Назначенная своевременно иммуносупрессивная терапия и отмена анти-ФНО ГИБП уменьшают продукцию аутоантител и приводят к обратному развитию симптомов [2].

Хроническая дискоидная красная волчанка характеризуется эритемой; образованием рубцов, а также атрофией и диспигментацией кожи, чаще всего проявляющимися на лице, коже головы и ушей. Ранее сообщалось об отдельных случаях дискоидной волчанки, индуцированной ингибиторами ФНО [3]. Подострая кожная красная волчанка (SCLE) проявляется кольцевидными или папуло-сквамозными поражениями фоточувствительных участков кожи без образования рубцов. Наш случай выявил признаки сочетания хронической дискоидной волчанки и подострой кожной волчанки у одного пациента. У пациентов с подострой волчанкой обычно выявляется повышение уровня антител против Ro/SS-A. Примерно 15–20% случаев ее дебюта связаны с недавним введением препарата. Клинические, гистопатологические и серологические особенности пациентов с медикаментозно-индуцированной подострой волчанкой не отличаются от таковых у пациентов с идиопатическим заболеванием. В литературе имеются сведения о медикаментозно-индуцированной подострой волчанке, связанной с применением этанерцепта, адалимумаба и инфликсимаба [4].

Нам встретилось упоминание только 2 случаев медикаментозно-индуцированной подострой волчанки, причиной которой явился голимумаб [5, 6].

### Заключение

Голимумаб должен быть добавлен в список лекарств, способных индуцировать или обострять кожную форму красной волчанки. Наша пациентка продемонстрировала яркий пример этого неблагоприятного события.

### Литература

1. Vincent F.B., Morand E.F., Murphy K. et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumor necrosis factor (TNF)-specific neutralizing agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective // *Ann Rheum Dis*. 2013. Vol. 72. P. 165.
2. Atzeni F., Talotta R., Salaffi F. et al. Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy // *Autoimmun Rev*. 2013. Vol. 12. P. 703.
3. Cemil B.C., Atas H., Canpolat F., Akca Y., Sasmaz R. Infliximab-induced discoid lupus erythematosus // *Lupus*. 2013. Vol. 22(5). P. 515–518.
4. Grönhagen C.M., Fored C.M., Linder M. et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden // *Br J Dermatol*. 2012. Vol. 167. P. 296.
5. Wilkerson E., Hazey M.A., Bahrami S., Callen J.P. Golimumab-exacerbated subacute cutaneous lupus erythematosus // *Arch Dermatol*. 2012. Vol. 148(10). P. 1186–1190.
6. Brunasso A., Aberer W., Massone C. Subacute lupus erythematosus during treatment with golimumab for seronegative rheumatoid arthritis // *Lupus*. 2014. Vol. 23(2). P. 201–203.

# Сочетание подагры и болезни депонирования пирофосфатов кальция: трудности диагностики и лечения

К.М.Н. М.С. Елисеев, О.В. Желябина

ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

## РЕЗЮМЕ

К изучению микрокристаллических артритов, с учетом высокой частоты их распространения, роста заболеваемости, а также несомненной социальной значимости проблемы, привлечено пристальное внимание специалистов. Наиболее часто микрокристаллические артриты вызываются кристаллами уратов (подагра) и пирофосфата кальция (болезнь депонирования пирофосфатов кальция (БДПК)). Диагностика подагры и БДПК нередко вызывает затруднения – частое пересечение отдельных клинических симптомов у пациентов с микрокристаллическими артритами не позволяет выставить определенный диагноз на основании только клинической картины заболевания. Как правило, в начале болезни и подагра, и, нередко, пирофосфатная артропатия проявляются приступами острого артрита, характеризующимися сильнейшей болью, припуханием окружающих тканей, гиперемией и гипертермией кожного покрова над пораженным суставом, которые сменяются межприступными периодами. Эпидемиологических исследований сочетания подагры и БДПК не проводилось. Однако в клинической практике сочетание двух микрокристаллических артритов – довольно частое явление. Диагностика и лечение микрокристаллических артритов, несмотря на их широкое распространение, до сих пор вызывают затруднение. В статье приведен клинический случай выявления у пациента двух микрокристаллических артритов. Описано применение современных методов диагностики, используемых для верификации сходных по клинической картине заболеваний. Обсужден подбор адекватной противовоспалительной терапии при остром, в т. ч. часто рецидивирующем, артрите у пациента с учетом противопоказаний и сопутствующих заболеваний.

**Ключевые слова:** подагра, пирофосфатная артропатия, микрокристаллические артриты, нестероидные противовоспалительные препараты, доноры оксида азота, толметин, амтолметин гуацил, гастропротективный эффект.

**Для цитирования:** Елисеев М.С., Желябина О.В. Сочетание подагры и болезни депонирования пирофосфатов кальция: трудности диагностики и лечения // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 1. С. 44–47.

## ABSTRACT

The combination of gout and calcium pyrophosphate deposition disease: the difficulties of diagnosis and treatment

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V.

Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

The study of crystal-induced arthritis attracts close attention, given the high frequency of the disease, the increase in its morbidity, as well as an undoubted social significance. Most often, crystal-induced arthritis is caused by crystals of urate (gout) and calcium pyrophosphate (calcium pyrophosphate deposition disease (CPDD)). Diagnosis of gout and CPDD often causes difficulties: frequent crossing of individual clinical symptoms in patients with crystal-induced arthritis does not allow to set a definite diagnosis only on the basis of the clinical picture of the disease. As a rule, at the beginning of the disease both gout, and, often, pyrophosphate arthropathy are manifested by attacks of acute arthritis, characterized by severe pain, swelling of surrounding tissues, hyperemia and hyperthermia of the skin over the affected joint, which are replaced by attack-free intervals. Epidemiological studies on the combination of gout and CPDD were not conducted. However, in clinical practice, the combination of two crystal-induced arthritides is quite common. Diagnosis and treatment of crystal-induced arthritides, despite their widespread distribution, still causes difficulty. The article presents a clinical case of diagnosing two crystal-induced arthritides in a patient. The application of modern diagnostic methods used for verification of diseases similar in clinical picture is described. The selection of adequate anti-inflammatory therapy for acute, including often recurrent arthritis, in the patient, taking into account contraindications and concomitant diseases, is discussed.

**Key words:** gout, pyrophosphate arthropathy, crystal-induced arthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, nitric oxide donors, amtolmethine guacyl, gastroprotective effect.

**For citation:** Eliseev M.S., Zhelyabina O.V. The combination of gout and calcium pyrophosphate deposition disease: the difficulties of diagnosis and treatment // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 1. P. 44–47.

**М**икрокристаллические артриты – группа заболеваний, обусловленных воспалением в местах отложения образующихся *in vivo* кристаллов. К ним относятся заболевания с принципиально различной этиологией и патогенезом. И хотя провоспалительный потенциал для различных кристаллов отличается (кристаллов моноурата

натрия, пирофосфата кальция, гидроксипатита и др.), все они клинически могут проявляться острым воспалением, чаще артритом или периартикулярным поражением одного или нескольких суставов. Наиболее часто микрокристаллические артриты вызываются кристаллами уратов (подагра) и пирофосфата кальция (болезнь депонирования пирофосфатов кальция (БДПК)).

Подагра является наиболее частой причиной артритов у взрослых, не реже, по крайней мере в пожилом и старческом возрасте, выявляется БДПК. Клиническая картина БДПК нередко напоминает подагру – примерно в четверти случаев клинически она проявляется острыми приступами артрита, практически неотличимыми от таковых при подагре, полностью оправдывая один из исторических вариантов названия заболевания – «псевдоподагра» [1]. Кроме того, возможно сочетание двух заболеваний, что значительно затрудняет не только диагностику, но и подбор терапии [2–4]. Более того, по некоторым данным, подагра может быть также фактором риска развития БДПК [5].

Эпидемиологических исследований сочетания подагры и БДПК не проводилось. Однако в клинической практике сочетание двух микрокристаллических артритов – довольно частое явление [3, 6]. Ниже приведен клинический случай выявления у пациента двух микрокристаллических артритов.

**Пациент Е., 56 лет,** дебют заболевания в 2011 г. с развития острого олигоартрита (1-го плюснефалангового и голеностопного суставов). Артрит купировался самостоятельно в течение 8 дней. В последующем отмечались рецидивы артрита 1-х плюснефаланговых, голеностопных, предплюсны с частотой до 3–4 раз в год, при обострении с успехом применял НПВП (диклофенак натрия в/м). Уровень мочевой кислоты (МК) стойко превышал 500 мкмоль/л. С 2014 г. – резкое учащение частоты приступов (ежемесячно), стали вовлекаться коленные суставы, применение диклофенака стало менее действенным, потребность в нем увеличилась. Тогда же появились боли в эпигастрии после приема пищи, по результатам эзофагогастродуоденоскопии впервые выявлен эрозивный гастрит. Вскоре (в ноябре 2014 г.) был консультирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где был верифицирован диагноз подагры, подтвержденный результатами поляризационной микроскопии, выявившей кристаллы моноурата натрия в синовиальной жидкости. Сывороточный уровень МК составил 585 мкмоль/л. После купирования артрита была инициирована уратснижающая терапия – аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут с последующим постепенным увеличением до 600 мг/сут, к апрелю 2015 г. был достигнут целевой уровень МК (360 мкмоль/л). Низкий сывороточный уровень МК, не превышающий целевой, сохранялся и в дальнейшем. Приступы артрита сохранялись вплоть до июня 2015 г., от профилактики приступов и противовоспалительной терапии воздерживался, т. к. прием НПВП приводил к возникновению болей в эпигастральной области.

В декабре 2015 г., при сохраняющейся нормоурикемии, было отмечено последовательное развитие артритов коленных, затем плечевых суставов, суставов кистей. Пациент самостоятельно принимал НПВП (эторикоксиб 120 мг), боли уменьшались, но при этом происходило неконтролируемое повышение АД, требующее назначения антигипертензивной терапии. В апреле 2016 г. пациент повторно обратился в НИИ ревматологии с жалобами на боль, припухлость в плечевых, коленных суставах, суставах кистей. При осмотре были определены артриты проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей, плечевого сустава справа, коленного сустава справа. Уровень МК сыворотки сохранялся стабильно ниже 300 мкмоль/л. С целью исключения дебюта ревматоидного артрита (РА) проведено иммунологическое исследование, по результатам РФ и АЦЦП – в норме, СРБ – 23 мг/мл, СОЭ – 27 мм/ч, число болезненных суставов – 6, число припухших суставов – 4. В диагностический поиск был включен среди возможных и диагноз БДПК. В результате обследования проведена также рентгенография коленных суставов, выявившая типичные признаки БДПК (хондрокальциноз) (рис. 1).

При повторном исследовании синовиальной жидкости были выявлены кристаллы пирофосфатов кальция, тогда как кристаллы моноурата натрия не определялись. Таким образом, был верифицирован диагноз второго микрокристаллического заболевания – БДПК. С целью купирования артрита пациенту был назначен колхицин в дозе 1 мг/сут, эффект расценен как недостаточный, повышение дозы до 1,5 мг/сут привело к выраженной диарее, потребовавшей отмены препарата. Несмотря на анамнестические данные о нежелательных явлениях при приеме НПВП (диклофенак – эрозивный гастрит, эторикоксиб – повышение АД), был назначен амтолметин гуацин (Найзилат) в суточной дозе 1200 мг (600 мг 2 р./сут). В течение 1 нед. артрит был полностью купирован, однако менее через 1 мес. развился рецидив артрита коленных суставов, прием Найзилата был возобновлен в прежней дозе, со столь же хорошим эффектом. После купирования приступа через 7 дней приема доза препарата была снижена до поддерживающей (600 мг/сут). При дальнейшем динамическом наблюдении на протяжении 6 мес. приступов артрита зарегистрировано не было, боли в суставах не беспокоили.

### Обсуждение

Диагностика подагры и БДПК нередко вызывает затруднения – частое пересечение отдельных клинических симптомов у пациентов с микрокристаллическими артритами не позволяет выставить определенный диагноз только на основании клинической картины заболевания. Как правило, в начале болезни и подагра, и, нередко, пирофосфатная артропатия проявляются приступами острого артрита, характеризующимися сильнейшей болью, припуханием окружающих тканей, гиперемией и гипертермией кожного покрова над пораженным суставом, которые сменяются межприступными периодами. Кроме того, и подагра, и БДПК могут часто сочетаться как между собой, так и с другими ревматическими заболеваниями, что также затрудняет установление достоверного диагноза [3, 6–10].

У данного пациента трудности при верификации диагноза БДПК возникли не только из-за наличия у него достоверного диагноза подагры, на который при желании можно было бы списать новые приступы артрита, но и из-за возможности симулирования БДПК еще одного ревматического заболевания – РА. Так, наличие стойких симметричных артритов суставов верхних конечностей, в т. ч. кистей,



Рис. 1. Рентгенограмма правого коленного сустава пациента Е. Хондрокальциноз (желтые стрелки)



повышение сывороточного уровня СРБ потребовало включения в диагностический поиск РА. Однако число вовлеченных суставов не превышало шести, а мелких суставов кистей – двух; повышение уровня СРБ было незначительным (менее чем 2-кратным). И даже если брать за основу диагностические критерии ACR/EULAR, то диагноз РА выставлен быть не может [11–13].

Напротив, диагноз подагры сомнению не подлежал исходно, кроме того, был подтвержден выявлением кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости, а после подбора уратснижающей терапии пациент находился в состоянии ремиссии (полное отсутствие клинических проявлений заболевания). При подагре это отсутствие приступов острого артрита может быть достигнуто только при достижении стойкой нормоурикемии, под которой подразумевается уровень МК менее 360 мкмоль/л [14].

Именно факт наличия стойкой нормоурикемии позволил предположить наличие второго заболевания, вызвавшего обострение. Решающее значение в диагностике этих заболеваний имело выявление соответствующих кристаллов в синовиальной жидкости [1, 15]. И если исчезновение кристаллов моноурата натрия объясняется стойкой нормоурикемией, при которой имеющиеся кристаллы рассасываются, то, напротив, появление кристаллов пирофосфата кальция связано с «выходом» их в синовиальную жидкость из постепенно разрушающегося хряща в достаточном количестве, т. к. насыщаемость ими синовиальной жидкости не столь велика. Таким образом, сочетание двух основных признаков БДПК: выявление кристаллов пирофосфата кальция в синовиальной жидкости и типичные признаки хондрокальциноза по результатам рентгенологического исследования суставов позволили выставить пациенту диагноз достоверной БДПК. При этом даже при отсутствии рентгенологических признаков хондрокальциноза диагноз БДПК этому пациенту не исключался бы, т. к. рентгенография обладает низким разрешением при выявлении небольших депозитов кристаллов. В этом отношении более информативным является УЗИ, использование которого для выявления депозитов кристаллов пирофосфатов кальция может быть дополнительным инструментом ранней диагностики (табл. 1) [1, 16].

Другим вопросом, который предстояло решить, был выбор оптимальной симптоматической терапии. Несмотря на высокую частоту БДПК, полиморфизм симптомов, диктующий необходимость дифференцированного подхода к выбору оптимальной схемы терапии, исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности лекарст-

венных препаратов при БДПК, крайне малочисленны, а рандомизированные контролируемые исследования и вовсе отсутствуют. В то же время список лекарственных средств, применяемых при БДПК, достаточно широк: НПВП, колхицин, низкие дозы глюкокортикоидов, гидроксихлорохин, метотрексат, биологические агенты (ингибиторы интерлейкина 1) [17]. Согласно рекомендациям, при остром приступе возможно назначение НПВП, колхицина [1, 18]. Однако назначение колхицина в необходимых дозах вызывало у пациента развитие нежелательных явлений, ограничивающих его применение (как и использовавшиеся ранее НПВП).

Очевидно, что когда НПВП используются в течение короткого или относительно короткого времени, в большей степени важен контроль побочных эффектов, связанных с ЖКТ. Хорошо известно, что опасная патология ЖКТ (язвы, кровотечение, перфорация) может возникать в первые дни или даже часы после парентерального введения или перорального приема НПВП. В этом плане очень показательны данные финских исследователей А. Helin-Salmivaara et al., которые оценили зависимость риска развития ЖК-осложнений от длительности приема НПВП. Материалом для анализа стало популяционное исследование по типу «случай/контроль», в котором в основную группу был включен 9191 больной с ЖК-кровотечением, язвой или перфорацией, а в контрольную группу – 41 780 лиц без данной патологии. Оказалось, что опасность развития данных осложнений была максимальной в первые 2 нед. приема НПВП (ОШ 3,2), а затем существенно снижалась [19].

У данного пациента упорный рецидивирующий артрит обусловил необходимость постоянного приема НПВП, с одной стороны, обладающих достаточно выраженной противовоспалительной активностью, с другой – не вызывающих нежелательных явлений со стороны ЖКТ. Для лечения требовался препарат, который обладал бы анальгетической и противовоспалительной активностью традиционных представителей этой лекарственной группы, но не имел бы при этом свойственных им специфических недостатков. К сожалению, ни одно из предложенных на сегодня решений этой проблемы нельзя признать идеальным [20].

Наш выбор пал на амтолметин гуацил (Найзилат). Амтолметин гуацил как молекула был синтезирован в Италии в 1985 г. Его предшественник толметин – это хорошо изученный неселективный НПВП, который никогда не был представлен в России, однако широко применялся во всем мире. Толметин характеризуется хорошим обезболивающим и противовоспалительным эффектом, а дополнительное его преимущество заключается во влиянии на таламические центры болевой чувствительности. Амтолметин гуацил унаследовал все положительные свойства толметина, при этом получив дополнительные преимущества. Основное отличие этого препарата от всей группы НПВП – наличие в составе ванилиновой группы, которая имеет высокую аффинность к капсаициновым рецепторам слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки. В результате раздражения последних запускается локальная выработка оксида азота, который наравне с физиологическими простагландинами играет значимую роль в системе гастропротекции. Последующее неизбежное снижение выработки физиологических простагландинов в результате действия неселективного НПВП в значимой степени компенсируется данным механизмом, что позволяет заметно уменьшить частоту побочных эффектов со стороны ЖКТ

**Таблица 1. Дифференциальные признаки микрокристаллических артропатий**

Параметры дифференциальной диагностики	Подагра	Болезнь отложения пирофосфатов кальция
Пол и возраст	Мужчины старше 40 лет	Мужчины и женщины старше 60 лет
Локализация	1 плюснефаланговый сустав	Коленный сустав
Морфология	Кристаллы уратов	Кристаллы пирофосфата кальция
Рентгенологическое исследование	«Симптом пробойника»	Хондрокальциноз
УЗИ	«Двойной контур», внутритканевые тофусы	Хондрокальциноз

при применении данного препарата. Таким образом, амтолметин гуацил совмещает в себе, казалось бы, несочетаемые свойства: положительные качества неселективного НПВП (хорошее обезболивающее и противовоспалительное действие) и протективный эффект в отношении слизистой оболочки ЖКТ [21]. Клинические исследования, проведенные в различных странах Европы, показали, что по своим основным свойствам амтолметин гуацил не уступает таким препаратам, как диклофенак и индометацин, в то время как частота развития поражения ЖКТ при применении амтолметина гуацила значительно ниже [20–22].

Назначение Найзилата пациенту с сочетанием двух микрокристаллических артритов в течение 6 мес. оказалось эффективным и безопасным как для купирования обострения, так и для длительного приема.

Диагностика и лечение микрокристаллических артритов, несмотря на их широкое распространение, до сих пор вызывают затруднение. На практике невозможно создать оптимальный алгоритм диагностики микрокристаллических артритов, который позволил бы поставить достоверный диагноз у каждого пациента. Однако при использовании современных методов диагностики верификация сходных по клинической картине заболеваний максимально вероятна. Подбор адекватной противовоспалительной и анальгетической терапии при остром, в т. ч. часто рецидивирующем, артрите должен осуществляться индивидуально у каждого пациента с учетом противопоказаний и сопутствующих заболеваний.

### Литература

- Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. P. 563–570.
- Louthrenoo W., Sukitawut W. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition: a clinical and laboratory analysis of 91 Thai patients // J Med Assoc Thai. 1999. Vol. 82(6). P. 569–576.
- Владимиров С.А., Елисеев М.С., Божьева Л.А., Смирнов А.В., Северинова М.В., Волков А.В. Информативность различных методов лучевой диагностики при сочетании подагры и болезни депоирования пирофосфата кальция // Доктор РУ. 2015. № 8 (109) – 9 (110). [Vladimirov S.A., Eliseev M.S., Bozh'eva L.A., Smirnov A.V., Severinova M.V., Volkov A.V. Informativnost' razlichnykh metodov luchevoj diagnostiki pri sochetanii podagry i bolezni deponirovaniya pirofosfata kal'cija // Doktor RU. 2015. № 8 (109) – 9 (110) (in Russian)].
- Елисеев М.С., Владимиров С.А. Распространенность и клинические особенности подагры и БДПК у пациентов с острым артритом // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53. № 4. С. 375–378 [Eliseev M.S., Vladimirov S.A. Rasprostranennost' i klinicheskie osobennosti podagry i BDPK u pacientov s ostrym artritom. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2015. T. 53. № 4. S. 375–378 (in Russian)].
- Richette P., Bardin T., Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease // Rheumatology. 2009. Vol. 48(7). P. 711–715.
- Ильиных Е.В., Владимиров С.А., Кудаева Ф.М., Осипянц М.А., Божьева Л.А. Маска пирофосфатной артропатии: разоблачение // Современная ревматология. 2011. № 2. С. 35–36 [Il'inyh E.V., Vladimirov S.A., Kudaeva F.M., Osipjanc M.A., Bozh'eva L.A. Maska pirofosfatnoj artropatii: razoblachenie. Sovremennaja revmatologija. 2011. № 2. S. 35–36 (in Russian)].
- Yoo Y., Seo Y.J., Huh M. et al. Gout and coexisting pseudogout in the knee joint // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2011. Vol. 19(4). P. 553–555.
- Resnick D., Williams G., Weisman M.H. et al. Rheumatoid arthritis and pseudo-rheumatoid arthritis in calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease // Radiology. 1981. Vol. 140(3). P. 615–621.
- Caramaschi P., Biasi D., Carletto A. et al. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease and primary hyperparathyroidism associated with rheumatoid arthritis: description of 3 cases // Clin Exp Rheum. 2000. Vol. 18(1). P. 110.
- Барскова В.Г., Ильина А.Е., Семенова Л.А., Раденска-Лоповок С.Г., Осипянц М.А., Смирнов А.В., Макаров М.А. Пирофосфатная артропатия – ревматологический синдром «айсберга»: время для переоценки значения в патологии суставов // Современная ревматология. 2010. № 4(2). P. 5–11 [Barskova V.G., Ilyina A.E., Semenova L.A., Radenska-Lopovok S.G., Osipyants M.A., Smirnov A.V., Makarov M.A. Pirofosfatnaja artropatija - revmatologicheskij sindrom «ajsberga»: vremja dlja pereocenki znachenija v patologii sustavov // Sovremennaja revmatologija. 2010. № 4(2). S. 5–11 (in Russian)]. doi:10.14412/1996-7012-2010-595.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ\* НПВП С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ЗАЩИТЫ ЖЕЛУДКА



- Выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие
- Гастропротективный эффект
- Оказывает влияние на таламические центры болевой чувствительности
- Безопасен для пациентов с артериальной гипертензией
- Может применяться длительно до 6 месяцев

 **Найзилат**<sup>®</sup>  
 АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ  
 таблетки 600 мг, 20 таблеток в упаковке



\*grls.rosminzdrav.ru

Инструкция по применению лекарственного препарата Найзилат.

ООО «Др. Редди'с Лабораторис»

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1. Тел.: +7 (495) 783 29 01. e-mail: inforus@drreddys.ru  
 С полной инструкцией по применению препарата Найзилат Вы можете ознакомиться на сайте [www.drreddys.ru](http://www.drreddys.ru). Для медицинских и фармацевтических работников.

# Ревматическая полимиалгия: редко диагностируемое, но нередко встречающееся заболевание

К.м.н. И.Б. Башкова<sup>1</sup>, к.м.н. Е.И. Бусалаева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

<sup>2</sup>ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, Чебоксары

## РЕЗЮМЕ

Ревматическая полимиалгия (РПМ) – воспалительное заболевание костно-мышечной системы с типичными проявлениями, «визитной карточкой» которого является сочетание болей в проксимальных группах мышц с высоким острофазовым воспалительным ответом, выраженным терапевтическим эффектом небольших доз преднизолона, которое развивается исключительно у лиц старше 50 лет. Разработанные современные классификационные критерии призваны облегчить своевременную постановку диагноза, однако не умаляют важности тщательного сбора анамнеза и осмотра пациента. Приводится дифференциальная диагностика РПМ. Несмотря на классический дебют и дальнейшее течение заболевания, своевременная диагностика значительно запаздывает, что обусловлено низкой осведомленностью врачей о данной патологии. Представлен клинический случай у пациентки в возрасте старше 50 лет. У больной наблюдались двусторонние боли в области плечевого пояса и повышение острофазовых показателей крови, также имелись утренняя скованность более 45 мин, двусторонний синовит плечевых суставов, отсутствие повышения уровня ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду, что позволило расценить это состояние как РПМ. Дополнительным признаком стал также хороший эффект от приема преднизолона. Недостаточная осведомленность врачей в отношении возможного развития у пожилых пациентов РПМ послужила поводом для поздней верификации диагноза. После назначения глюкокортикоидов пациентка в течение 1 мес. вернулась к исходной массе тела. Полностью купированы субфебрилитет и артрит периферических суставов, восстановился объем активных движений в суставах.

**Ключевые слова:** ревматическая полимиалгия, классификационные критерии, глюкокортикоиды, острофазовые показатели крови.

**Для цитирования:** Башкова И.Б., Бусалаева Е.И. Ревматическая полимиалгия: редко диагностируемое, но нередко встречающееся заболевание // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 1. С. 48–52.

## ABSTRACT

Rheumatic polymyalgia: frequent disease, which is rarely diagnosed

Bashkova I.B.<sup>1</sup>, Busalaeva E.I.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary

<sup>2</sup>Institute for Advanced Training of Doctors, Cheboksary

Rheumatic polymyalgia (RPM) is an inflammatory disease of the musculoskeletal system with typical manifestations, the most noticeable of which is a combination of pains in proximal muscle groups with a high acute phase inflammatory response, high efficacy of small doses of prednisolone, and which develops exclusively in people over 50 years old. The modern classification criteria are designed to facilitate the timely diagnosis, though careful collection of anamnesis and examination of the patient are of a great importance too. Differential diagnostics of RPM is given. Despite the classic debut and the further course of the disease, timely diagnosis is significantly delayed, which is due to low awareness of doctors about this pathology. A clinical case in a patient aged over 50 years is presented. The patient had a bilateral pain in the shoulder area and an increase in the acute phase blood values, the morning stiffness for more than 45 minutes, bilateral synovitis of the shoulder joints, no increase in the level of rheumatoid factor and anti-bodies to the cyclic citrullinated peptide, which allowed diagnosing RPM. A good effect of using prednisolone was an additional sign. Inadequate knowledge of physicians regarding the possible development of RPM in elderly patients, became the reason for a late verification of the diagnosis. After the appointment of glucocorticoids, the patient returned to the initial body weight within a month. The subfebrility and arthritis of peripheral joints was fully relieved, the volume of active movements in the joints was restored.

**Key words:** rheumatic polymyalgia, classification criteria, glucocorticoids, acute phase blood values.

**For citation:** Bashkova I.B., Busalaeva E.I. Rheumatic polymyalgia: frequent disease, which is rarely diagnosed // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 1. P. 48–52.

## Ведение

Ревматическая полимиалгия (РПМ) – воспалительное заболевание костно-мышечной системы, которое развивается исключительно у лиц старше 50 лет и характеризуется интенсивными болями и скованностью мышц плечевого и/или тазового пояса, шеи, системными проявлениями (лихорадка, похудание), сопровождается значительным повышением острофазовых показателей крови, а также на-

ступлением ремиссии при назначении глюкокортикоидов (ГК) в небольших дозах [1, 2].

Распространенность РПМ в популяции, по данным различных авторов, составляет от 12,8 до 68,3 на 100 тыс. населения в возрасте старше 50 лет, у женщин она развивается в 2–3 раза чаще, наиболее высокая заболеваемость – в странах Северной Европы и Скандинавии [3].



### Клиническая картина РПМ

Постановка диагноза РПМ на терапевтическом приеме представляет значительные трудности из-за отсутствия патогномоничных признаков заболевания. По мнению А.Ю. Захаровой и соавт., основой установления диагноза РПМ по-прежнему остаются тщательный сбор анамнеза и осмотр пациента [4].

«Визитной карточкой» заболевания является сочетание выраженных болей в проксимальных группах мышц с высоким острофазовым воспалительным ответом. Как правило, это двусторонние, симметричные, чрезвычайно интенсивные боли в мышцах и параартикулярных мягких тканях плечевого (область плечевых суставов и проксимальных отделов плеч) и тазового пояса (область тазобедренных суставов, ягодицы, проксимальные отделы бедер), а нередко и в области шеи, в отсутствие мышечной слабости. Возможно распространение болей на ключицы, верхнюю половину грудной клетки, поясницу, подколенные области, но при этом всегда сохраняется проксимальный (так называемый ризомелический) вариант локализации миалгий. Они постоянные, усиливаются при каждом движении пациента, не стихают даже в ночное время и приводят к нарушению сна. Последнее связано с необходимостью часто менять положение в кровати из-за возобновления болей в тех областях, которые подвержены нагрузке массой тела [1]. Нередко пациенты отмечают, что «боятся пошевелиться по ночам, поскольку все тело пронзает интенсивная боль». Типична мышечная скованность, которая возникает не только в утренние часы в момент пробуждения (пациенты описывают это состояние как «закованность в жесткий корсет»), но и появляется после длительного периода неподвижности [5]. Постоянным признаком РПМ считается ограничение активных и, в меньшей степени, пассивных движений в плечевых и тазобедренных суставах за счет снижения мышечной силы [1]. Выраженный болевой синдром приводит к ограничению самообслуживания и необходимости посторонней помощи при вставании с кровати, одевании и прочих бытовых действиях. Несмотря на столь яркую клиническую картину, при объективном осмотре пораженных областей не удается выявить какой-либо патологии, за исключением незначительной болезненности при пальпации в области бугорков головок плечевых костей и больших вертелов бедренных костей. Как подчеркивает Н.В. Бунчук, типичное явление для РПМ – диссонанс между значительной выраженностью болей и небольшой пальпаторной болезненностью тканей в болезненных зонах [2].

В разгар болезни (в среднем через 2–3 нед.) может присоединиться лихорадка, обычно субфебрильная, при отсутствии катаральных явлений со стороны респираторного тракта. Необходимо подчеркнуть, что повышение температуры при РПМ никогда не наблюдается в первые дни заболевания, т. е. не предшествует типичным болевым ощущениям.

Во время первого приема врачу необходимо получить четкое представление о характере и локализации болей в период дебюта и разгара болезни, убедиться в отсутствии нетипичных симптомов. Установление последовательности появления симптомов РПМ может избавить пациента от ненужного назначения антибактериальных препаратов, поскольку врачом-терапевтом в первую очередь во внимание принимается повышение температуры тела, а «сопутствующие» мышечные и су-

ставные боли трактуются как проявление лихорадочного синдрома.

Вероятно, за столь «коварный» дебют заболевания (достижение апогея болезни за 2–3 нед.) РПМ ранее называли и «сенильной ревматической подагрой» (Bruce W., 1888), и «миалгическим синдромом с системными реакциями» (Kersley G., 1951), и «ризомелическим псевдополиартритом» (Forestier J., Certonciny A., 1953) [2].

После прохождения пика болезни (несколько дней – недель) заболевание может приобрести волнообразное течение с чередованием периодов обострения и затихания болей [2].

Миалгическому синдрому нередко сопутствует периферический, чаще моно- или олигоартрит. Поражаются коленные, лучезапястные или грудино-ключичные суставы, намного реже – мелкие суставы кистей и стоп (пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые суставы кистей, плюснефаланговые суставы), при этом симметричность суставного поражения необязательна. Достаточно часто при РПМ обнаруживают одно- или двусторонние субакромиальные/субдельтовидные бурситы. Редко (в 18% случаев) может наблюдаться развитие синдрома запястного канала, однако выраженность парестезий, по сравнению с проксимальными миалгиями, умеренная [2]. Еще реже (до 10%), по данным Н.В. Бунчука, встречаются диффузный умеренно выраженный отек кистей (со сгибательной контрактурой пальцев за счет ладонного фасциита) и поражения сухожилий сгибателей пальцев, полностью купирующиеся на фоне лечения ГК [2].

Практически в каждом случае РПМ наблюдается разная степень выраженности снижения массы тела. При этом быстрое похудание за короткий промежуток времени, пожилой возраст, впервые возникший интенсивный болевой синдром с сохранением боли в ночное время, субфебрилитет, «не отвечающий» на прием антибактериальных препаратов, вкупе с повышением острофазовых показателей крови настраивают врача-терапевта на длительный и напрасный поиск онкологического заболевания.

С началом лечения ГК все конституциональные проявления (лихорадка, общая слабость, снижение аппетита, дальнейшее похудание, тревожное состояние) быстро купируются. Пациенты в течение 1–2 мес. возвращаются к исходной массе тела.

### Диагностика РПМ

Облигатным признаком РПМ, отмечающимся практически у каждого пациента в активной фазе заболевания, является значительное повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) выше 40 мм/ч по методу Вестергрена. Кроме того, наблюдается повышение других неспецифических показателей активности РПМ: уровня С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, альфа-2-глобулинов, интерлейкина-6 [2]. Как правило, снижается уровень гемоглобина, но не ниже 90 г/л, анемия носит нормохромный, нормоцитарный характер. В литературе описываются случаи сочетания лейкоцитоза (до  $23 \times 10^9/\text{л}$ ) и тромбоцитоза (до  $640 \times 10^9/\text{л}$ ) у пациентов с РПМ [6], которые, вероятно, носят реактивный характер и снижаются на фоне терапии ГК.

У 16–29% пациентов в активной фазе РПМ отмечается гиперферментемия, в частности, повышение активности щелочной фосфатазы и аспарагиновой трансаминазы [2]. Данные лабораторные изменения быстро нормализуются после начала терапии ГК. Несмотря на развитие при РПМ

проксимального полимиалгического синдрома, повышение сывороточного уровня креатинфосфокиназы (КФК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) не наблюдается. Не характерно обнаружение антинуклеарных и антинейтрофильных цитоплазматических антител, прокальцитонинный тест – отрицательный.

Известно, что нередко РПМ может развиваться одновременно с гигантоклеточным артериитом (ГКА), до или после дебюта системного васкулита. В популяционных исследованиях было показано, что клиника РПМ наблюдается у 40–60% с ГКА, а в 16–21% случаев РПМ присоединяется ГКА [2, 7]. С учетом высокой вероятности представительства обоих заболеваний у одного пациента со стороны лечащего врача требуется особая настороженность в плане своевременной диагностики скрыто протекающего васкулита. В этой связи следует обращать внимание на наличие у пациента жалоб на головные боли, преходящие нарушения жевания или зрения (диплопия, amaurosis fugax).

Неоднократно предпринимались попытки создания диагностических критериев РПМ. На протяжении более трех десятилетий (до 2012 г.) наибольшей популярностью и известностью пользовались критерии Н.А. Bird et al. (1979) [8]. Современные классификационные критерии РПМ, разработанные экспертами Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги в 2012 г., наряду с клиническими и лабораторными признаками включают еще и ультразвуковые критерии (табл. 1) [9]. Специфичность нового диагностического критерия – обнаружение субдельтовидного бурсита у пациента с РПМ – чрезвычайно высока и составляет 99,1% [10].

### Приводим собственное наблюдение

**Пациентка М., 71 год**, самостоятельно обратилась на прием к ревматологу с жалобами на сильные боли, охватывающие область шеи и верхнего плечевого пояса. Боли носили двусторонний, постоянный характер, усиливались при движении, в т. ч. и ночью, при каждом изменении положения тела, кратковременное облегчение состояния приносил прием простых анальгетиков или НПВП. Также беспокоила скованность, наиболее выраженная утром после пробуждения (сохранялась более 1 ч) или любого длительного периода неподвижности. Болевой синдром сопровождался ограничением активных движений в суставах, пациентка нуждалась в посторонней помощи при выполнении элемен-

тарных бытовых и гигиенических действий. Еще одной жалобой было онемение пальцев кистей и трудности при сжатии кистей в кулак. Из конституциональных проявлений обращали на себя внимание повышение температуры тела до 37,5° С (на протяжении последних 4–5 нед.) и похудание на 5 кг за 4 мес.

С 2010 г. наблюдалась у терапевта по поводу двустороннего коксартроза, проводились краткосрочные курсы приема симптоматических препаратов медленного действия (хондроитина сульфат) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Прогрессирующий характер поражения тазобедренных суставов и стойко сохраняющийся болевой синдром стали причиной последовательного проведения тотального эндопротезирования обоих суставов (2013, 2014 г.). В амбулаторных условиях дальнейшее лечение остеоартроза не проводилось.

Резкое ухудшение состояния – с июня 2017 г., когда впервые отметила появления болей в суставах и мышцах верхнего плечевого пояса и области шеи. В течение нескольких недель интенсивность суставно-мышечных болей нарастала, присоединились ночные боли, затруднения при самообслуживании, стала отмечать ежедневное повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Появление онемения пальцев обеих кистей, парестезий (усиливались по ночам) послужило поводом к обращению к неврологу. При обследовании выявлен синдром запястного канала (туннельная нейропатия срединного нерва), носивший двусторонний характер. В июле 2017 г. в условиях травматологического отделения одного из городских стационаров были выполнены пластика карпальной связки левой кисти и невролиз срединного нерва слева. Значимого улучшения самочувствия пациентки в послеоперационном периоде не последовало, было предложено выполнение аналогичного оперативного вмешательства на другой кисти, от проведения которого она отказалась. Следует обратить внимание, что в условиях стационара не было обращено должного внимания на резкое повышение острофазовых показателей крови (СОЭ по методу Вестергрена – 78 мм/ч, СРБ – 53 мг/л).

Интенсивный суставно-мышечный синдром с конституциональными проявлениями, сохранение высокого лабораторного воспалительного ответа, отсутствие эффекта от приема НПВП послужили поводом к обращению пациентки к ревматологу в сентябре 2017 г. При объективном осмотре: состояние средней степени тяжести, выражение лица страдальческое. Нуждается в сторонней помощи при раздевании. Диффузный отек кистей, кисти с трудом сжимаются в кулак. Выявлено ограничение актив-

**Таблица 1. Предварительные классификационные критерии РПМ (ACR/EULAR, 2012)**

Обязательные критерии: возраст 50 лет и старше + двусторонняя боль в области плечевого пояса + повышение уровня СОЭ и/или СРБ		
Критерий	Подсчет при отсутствии данных УЗИ (0–6 баллов)	Подсчет при наличии данных УЗИ (0–8 баллов)
Утренняя скованность более 45 мин	2	2
Боль в области тазобедренных суставов или ограничение их подвижности	1	1
Отсутствие ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)	2	2
Отсутствие поражений (болей) других суставов	1	1
Наличие как минимум одностороннего поддельтовидного бурсита и/или теносиновита двуглавой мышцы плеча, и/или синовита плечевого сустава (заднего или аксиллярного отдела) и как минимум одностороннего синовита тазобедренного сустава, и/или трохантерного бурсита	–	1
Наличие двустороннего поддельтовидного бурсита, теносиновита двуглавой мышцы плеча или синовита плечевых суставов	–	1

*Примечание: для подтверждения диагноза РПМ: 1) при отсутствии данных УЗИ у пациентов, соответствующих обязательным критериям, необходимо набрать минимум 4 балла; 2) при наличии данных УЗИ у пациентов, соответствующих обязательным критериям, необходимо набрать минимум 5 баллов*

ных движений в обоих плечевых суставах, при заведении рук за спину и за голову, болезненность при пальпации в области бугорков головок плечевых костей, лучезапястных суставов. Узелки Гебердена и Бушара в области межфаланговых суставов кистей. Послеоперационные рубцы по передненаружной поверхности обоих бедер. По внутренним органам и системам – без особенностей.

По результатам дообследования: ревматоидный фактор (РФ) – 1,0 Ед/л, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – менее 7 Ед/мл (при верхней границе – до 17). Тиреотропный гормон – 4,02 мМЕ/л (при верхней границе – до 3,4) в отсутствие изменения сывороточного уровня тиреоидных гормонов. В протеинограмме отмечалось повышение содержания альфа-2-глобулинов в отсутствие изменения уровня общего бел-

**Таблица 2. Отличительные признаки заболеваний, с которыми проводится дифференциальная диагностика РПМ**

Заболевание	Отличительные признаки
Ревматоидный артрит	Суставной воспалительный синдром, как правило, с симметричным поражением плечевых, локтевых, лучезапястных, пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых суставов кистей, коленных, голеностопных, плюснефаланговых суставов (полиартикулярный характер). Обнаружение РФ и АЦЦП в сыворотке крови. На рентгенограммах суставов кистей и стоп – околоуставной остеопороз, сужение суставных щелей, кистовидные просветления головок пястных/плюсневых костей, единичные эрозии. По мере снижения дозы ГК возможно обострение исходно имеющегося артрита или присоединение воспаления новых суставов. С течением времени могут присоединиться внесуставные проявления ревматоидного артрита (ревматоидные узелки, полинейропатия и др.)
Поздние (после 50 лет) спондилоартриты	Типично воспалительное поражение позвоночника. Отличительный признак боли при спондилоартритах – уменьшение интенсивности в момент начала движений при выполнении физических упражнений. Моно- или несимметричный олигоартрит преимущественно нижних конечностей. Возможны энтезиты пяточных областей, дактилиты, передние увеиты и др. Ассоциация с антигеном HLA B27. Обнаружение воспалительных изменений в крестцово-подвздошных сочленениях при проведении магнитно-резонансной томографии. ГК в небольших дозах неэффективны или малоэффективны
Полимиозит	В клинике преобладает выраженная прогрессирующая симметричная мышечная слабость проксимальных отделов конечностей, чем и обусловлено ограничение активных движений и самообслуживания у пациентов с полимиозитом. Повышение уровней КФК и ЛДГ в сыворотке крови. Характерные для полимиозита изменения, выявляемые при проведении игольчатой электромиографии проксимальных мышц верхних/нижних конечностей (короткие, низкоамплитудные, полифазные потенциалы двигательных единиц и спонтанная активность мышечных волокон в состоянии покоя). Нехарактерно значительное повышение СОЭ. В качестве препарата первой линии в лечении полимиозита также используются ГК, но в высоких дозах (преднизолон из расчета 1 мг/кг/сут)
Патология околоуставных мягких тканей плеча (синдром вращательной манжеты плеча, адгезивный капсулит)	Как правило, характерна односторонняя локализация процесса, околоуставная (локальная) боль, пациент может указать точку максимальной боли. Ограничение объема активного движения при относительно нормальном объеме пассивного, в котором принимает участие пораженная структура. Отсутствие конституциональных проявлений (лихорадка, общей слабости, похудания), воспалительных изменений в гемограмме
Фибромиалгия	Генерализованные костно-мышечные боли не только в зонах, характерных для РПМ, но и с распространением на позвоночник, грудную клетку, дистальные отделы конечностей. Значительная длительность болезни с отсутствием пика заболевания. Невыраженное ограничение движений в плечевых или тазобедренных суставах, не приводящее к нарушению самообслуживания. Выявление специфических чувствительных точек (так называемые триггерные точки) при пальпации. Первично нарушение сна, всегда сопутствуют психологические нарушения (тревога, депрессия). Возможно повышение СОЭ в пределах 25–35 мм/ч. Отсутствие клинического и лабораторного эффекта от назначения ГК (преднизолон), даже при повышении дозы препарата до 20–30 мг/сут. Наблюдается положительный эффект от антидепрессантов/антиконвульсантов
Вирусные инфекции	Некоторые вирусные инфекции могут протекать с выраженными и генерализованными миалгиями. Это свойственно вирусу гриппа, Коксаки, Эпштейна – Барр, гепатита В. Миалгии не ограничиваются областью шеи, плечевым и тазовым поясом, а носят генерализованный характер, затрагивая и скелетные мышцы дистальных отделов конечностей. Не наблюдается существенных нарушений движений в суставах. Повышение СОЭ не характерно. Длительность миалгий при этих инфекциях не превышает обычно 1 мес. Эффект ГК – сомнительный
Паранеопластический синдром	Нетипичность клинической картины РПМ. Повышение сывороточного уровня онкомаркеров. Возможно обнаружение образования при проведении инструментальных методов исследования. Реакция со стороны периферических лимфатических узлов. Полного купирования проксимального болевого синдрома, субфебрилитета после назначения традиционной для РПМ дозы ГК не наблюдается, сохраняется повышенной СОЭ. Не отмечается прибавки в массе тела на фоне продолжения лечения ГК
Патология паразитовидных желез (первичный гиперпаратиреоз)	Мышечная слабость в конечностях преобладает над болевым синдромом, может наблюдаться атрофия мышц. Гиперпаратиреодная остеодистрофия характеризуется болями в костях, деформациями, патологическими переломами. Следует обращать внимание на наличие диспепсических расстройств, инсипидарного синдрома, рецидивы язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, нефролитиаза. СОЭ – в пределах нормы. Характерно повышение уровня кальция и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, а также паратгормона. ГК неэффективны
Дефицит витамина D	Клинически может проявляться неопределенными мышечными болями, мышечной слабостью преимущественно проксимальных отделов конечностей, снижением физических возможностей и склонностью к падениям, которая вызвана остеопенией. При очень низком уровне кальция в сыворотке крови возможны судороги. Характерны повышение активности щелочной фосфатазы, снижение уровня кальция и витамина D в крови. Необходимо назначение препаратов витамина D
Множественная миелома	Боли в костях по ходу пораженных позвонков в пояснично-крестцовой области и грудной клетке, реже в длинных трубчатых костях, патологические переломы. Очаги костной деструкции или диффузный остеопороз на рентгенограммах. Гиперкальциемия, гиперпротеинемия, обнаружение М-протеина в сыворотке крови или белка Бенс-Джонса в моче. Кратковременный положительный эффект от назначения ГК. Для подтверждения диагноза требуется проведение стерильной пункции с целью исключения плазмоклеточной инфильтрации костного мозга



ка. Уровни КФК, ЛДГ, трансаминаз, щелочной фосфатазы, кальция оставались в пределах референсных значений. Антинуклеарные антитела не обнаружены.

При проведении УЗИ плечевых суставов выявлены двусторонний синовит плечевых суставов, бурсит сумки подлопаточной мышцы, более выраженный справа.

Таким образом, у пациентки в возрасте старше 50 лет с двусторонними болями в области плечевого пояса и повышением острофазовых показателей крови (обязательные критерии) определялись дополнительные критерии: утренняя скованность более 45 мин (2 балла), отсутствие повышения в сыворотке крови РФ и АЦЦП (2 балла), двусторонний синовит плечевых суставов по результатам УЗИ (1 балл), что позволило расценить это состояние как РПМ.

Дополнительным признаком стал также хороший эффект от приема преднизолона в дозе 15 мг/сут, отмеченный через 3 сут от начала приема ГК.

Недостаточная осведомленность врачей в отношении возможного развития у пожилых пациентов РПМ послужила поводом для поздней верификации диагноза (спустя 4 мес. от дебюта заболевания) и необоснованного проведения хирургического вмешательства. Необходимо также отметить, что диффузный умеренно выраженный отек правой кисти со сгибательной контрактурой пальцев, вероятно, за счет ладонного фасциита и парестезии пальцев полностью купировались на фоне лечения ГК. Спустя 1 мес. от начала терапии ГК наблюдалось снижение уровня СОЭ до 35 мм/ч (по методу Вестергрена) и СРБ до 12 мг/л. Пациентка в течение 1 мес. вернулась к исходной массе тела. Полностью купированы субфебрилитет и артрит периферических суставов, восстановился объем активных движений в суставах, в посторонней помощи не нуждается.

В таблице 2 представлены основные заболевания, которые включаются в круг дифференциально-диагностического поиска при установлении диагноза РПМ, и их отличительные особенности, позволяющие исключить данные состояния.

### Лечение РПМ

При РПМ эффективность НПВП и простых анальгетиков, как правило, недостаточна [11]. Широко применяемые НПВП в средних терапевтических дозах хотя и приводят к уменьшению интенсивности болей, но полностью их не купируют. В отличие от НПВП, ГК (преднизолон или метилпреднизолон в суточной дозе 15 и 12 мг соответственно) приводят к уменьшению выраженности болей уже через 1 сут после начала приема препарата. Такой эффект ГК при РПМ в литературе называют «драматическим», пациенты нередко свое состояние на фоне первых дней приема преднизолона описывают как «второе рождение». По мнению Н.В. Бунчука, «излечивающий» эффект ГК может иметь большее диагностическое значение, чем выявление типичных, но в то же время неспецифических клинических и лабораторных проявлений РПМ в момент первой встречи с пациентом [2]. Полное купирование болевого синдрома ожидаемо, как правило, через 2–3 нед. (рекомендуется в этот период запланировать второй визит пациента к лечащему врачу – в отсутствие указанного эффекта ГК рассмотреть целесообразность проведения дальнейшей дифференциальной диагностики), однако терапия ГК продолжается на протяжении как минимум 1 года.

По мере стихания клинических проявлений РПМ через 4 нед. начинают постепенное снижение дозы ГК по 2,5 мг/мес. (в пересчете на преднизолон) до суммарной дозы 10 мг/сут (так называемый период «индукции ремиссии»). Стартовое снижение дозы преднизолона должно проводиться под обязательным контролем лабораторных данных, в частности уровня СОЭ (не реже 1 р./мес. в первые 3 мес. терапии, далее – с кратностью 1 р./2–3 мес.). В дальнейшем темпы снижения дозы ГК составляют 1 мг в течение 2 мес. вплоть до полной отмены препарата [12, 13]. В случае возникновения рецидива заболевания рекомендуется повысить дозу ГК до последней эффективной, а попытку дальнейшего снижения дозы препарата отложить на срок до 2 мес.

В случае же невозможности снижения дозы преднизолона менее 10 мг/сут из-за частых обострений заболевания или при развитии серьезных нежелательных реакций на фоне терапии ГК к лечению добавляется метотрексат, обладающий стероидсберегающим эффектом, в дозе 10 мг/нед. (перорально, внутримышечно или подкожно) [12, 13].

Таким образом, типичная клиническая картина, выраженный эффект небольших доз преднизолона являются своеобразной «визитной карточкой» РПМ, однако диагностика данного заболевания не всегда своевременна. Вероятно, будет уместным процитировать швейцарского педиатра Г. Фанкони: «Редкие болезни остаются редкими, пока они малоизвестны».

### Литература

1. Оттева Э.Н., Островский А.Б. Ревматическая полимиалгия: от эпидемиологии до перспектив лечения // Практическая медицина. 2015. Т. 2. № 3 (88). С. 88–93 [Otteva E.N., Ostrovskii A. B. Rheumaticheskaya polymyalgia: ot epidemiologii do perspective lechenia // *Practicheskaya medicina*. 2015. T. 2. № 3 (88). S. 88–93 (in Russian)].
2. Бунчук Н.В. Ревматические заболевания пожилых (избранное). М.: МЕДпресс-информ, 2010. С. 87–136 [Bunchuk N.V. Rheumaticheskie zabolevaniya pozhillih (izbrannoe). M.: MEDpress-inform, 2010. S. 87–136 (in Russian)].
3. Барт Б.Я., Кудина Е.В., Ларина В.Н. Клиническое наблюдение ревматической полимиалгии // Клиническая медицина. 2015. № 4 (93). С. 74–78 [Bart B.Y., Kudina E.V., Larina V.N. Klinicheskoe nabludenie rheumaticheskoi polymyalgia // *Clinicheskaya medicina*. 2015. № 4 (93). S. 74–78 (in Russian)].
4. Захарова А.Ю., Симонова Н.О., Мутovina З.Ю. и др. Дифференциальная диагностика ревматической полимиалгии // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2013. № 3. С. 135–138 [Zaharova A.U., Simonova N.O., Mutovina Z.U. i dr. Differentsialnaya diagnostika rheumaticheskoi polymyalgia // *Cremlevskaya medicina. Clinicheskii vestnik*. 2013. № 3. S. 135–138 (in Russian)].
5. Шостак Н.А. Миалгии: подходы к дифференциальной диагностике, лечение // Современная ревматология. 2013. № 3. С. 21–24 [Shostak N.A. Mialgii: podhodi k differentsialnoi diagnostic, lechenie // *Sovremennaya rheumatologiya*. 2013. № 3. S. 21–24 (in Russian)].
6. Бычкова Л.В., Воронцова К.О., Новоженова Ю.В., Тришина В.В. Особенности лабораторной диагностики ревматической полимиалгии // Лабораторная служба. 2016. № 5 (2). С. 47–48 [Bichkova L.V., Voroncova K.O., Novozhenova U.V. Osobtnnosti laboratornoi diagnostiki rheumaticheskoi polymyalgia // *Laboratornaya sluzhba*. 2016. № 5 (2). S. 47–48 (in Russian)].
7. Salvarani C., Macchioni L., Boiardi L. Polymyalgia rheumatica // *Lancet*. 2008. Vol. 372. P. 234–245.
8. Bird H.A., Esselinx W., Dixon A.S. et al. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatic // *Ann. Rheum. Dis*. 1979. Vol. 38. P. 434–439.
9. Dasgupta B., Cimmino Marco A., Hilal Maradit-Kremers et al. 2012 provisional criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Rheumatism/American College of Rheumatology collaboration initiative // *Ann. Rheum. Dis*. 2012. Vol. 71. P. 484–492.
10. Cantini F., Salvarani C., Olivieri I. et al. Shoulder ultrasonography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica: a case-control study // *J. Rheumatol*. 2001. Vol. 28. P. 1049–1055.
11. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Тарадин Г.Г., Эль-Хатиб М.А. Обзор рекомендаций по лечению ревматической полимиалгии (EULAR/ACR 2015) // Архив внутренней медицины. 2016. № 1(27). С. 3–5 [Vatutin N.T., Smirnova A.S., Taradin G.G., El-Hatib M.A. Obzor rekomendacii po lecheniu rheumaticheskoi polymyalgii (EULAR/ACR 2015). *Archiv vnutrennei medicini*. 2016. № 1(27). S. 3–5 (in Russian)].
12. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 205–210 [Rossiiskie klinicheskie rekomendacii. *Rheumatologia / pod red. E.L. Nasonova. M.: GEOTAR-Media*, 2017. S. 205–210 (in Russian)].
13. DeJaco C., Singh Y., Perel P. et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism. American College of Rheumatology collaborative initiative // *Ann. Rheum. Dis*. 2015. Vol. 74. P. 1799–1807.

# Алгоритм ведения пациентов с подагрой в свете современных рекомендаций

К.м.н. С.П. Якупова

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

## РЕЗЮМЕ

В последние несколько десятилетий отмечается рост заболеваемости подагрой. Несмотря на активное развитие новых направлений диагностики данного заболевания, постановка этого диагноза вызывает трудности. Возможно, это связано с недостаточной оснащенностью учреждений в регионах необходимым оборудованием (поляризационный микроскоп, ультразвуковая диагностика поражения суставов, двухэнергетическая компьютерная томография) и/или наличием подготовленных специалистов. В этих случаях важным является разработка клинических критериев с более высокими показателями чувствительности и специфичности, позволяющих диагностировать подагру. В 2015 г. Европейской антиревматической лигой (EULAR) и Американским колледжем ревматологов (ACR) предприняты попытки разработать такие критерии, а в 2016 г. различными медицинскими сообществами (Американским колледжем врачей (ACP) и EULAR) выработаны стратегии ведения таких пациентов в клинической практике. Кроме того, в 2016 г. в Российской Федерации зарегистрированы новые препараты для лечения подагры (колхицин, фебуксостат). Важным является внедрение алгоритма этих рекомендаций в работу врачей, к которым обращаются пациенты с подагрой: ревматологов, травматологов, хирургов, терапевтов, врачей общей практики. На примере реального клинического случая в статье разбираются алгоритм постановки диагноза, стратегические направления лечения этих пациентов, принципы выбора лекарственных препаратов, роль нимесулида в терапии пациентов с подагрой.

**Ключевые слова:** подагра, подагрический артрит, критерии диагностики, принципы терапии, нимесулид.

**Для цитирования:** Якупова С.П. Алгоритм ведения пациентов с подагрой в свете современных рекомендаций // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 1. С. 53–56.

## ABSTRACT

Algorithm for gouty patients management in light of modern guidelines

Yakupova S.P.

Kazan State Medical University

In the past few decades, there has been an increase in the gout incidence rate. Despite the active development of new directions in the diagnosis of this disease, the formulation of this diagnosis is difficult. Perhaps this is due to insufficient equipment in the regions (polarizing microscope, ultrasound diagnosis of joints lesion, dual energy computed tomography) and / or trained specialists. In these cases, it is important to develop clinical criteria with higher sensitivity and specificity indicators that allow diagnosing gout. In 2015, the European Anti-Rheumatic League (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR) have attempted to develop such criteria, and in 2016 various medical communities (American College of Physicians (ACP) and EULAR) have developed strategies for managing such patients in clinical practice. In addition, in 2016 new drugs for the treatment of gout (colchicine, febuxostat) were registered in the Russian Federation. It is important to implement the algorithm of these guidelines in the work of doctors, who treat patients with gout, - rheumatologists, traumatologists, surgeons, therapists, general practitioners. On an example of a real clinical case, the article deals with the algorithm of diagnosis, the strategic directions of treatment of these patients, the principles of drug choice, the role of nimesulide in the therapy of gouty patients.

**Keywords:** gout, gouty arthritis, diagnostic criteria, principles of therapy, nimesulide.

**For citation:** Yakupova S.P. Algorithm for gouty patients management in light of modern guidelines // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 1. P. 53–56.

Распространенность подагры составляет 1–4% от общей численности населения. Увеличению этого показателя способствуют неправильное питание, отсутствие физических упражнений, увеличение числа случаев ожирения и метаболического синдрома [1]. В последние несколько лет пересмотрены рекомендации по диагностике и лечению этого заболевания Европейской антиревматической лигой (EULAR, 2016) [2], Американским колледжем врачей (ACP, 2016) [3], рассмотрены новые классификационные критерии подагры (ACR/EULAR, 2015) [4]. Но, несмотря на наличие новых методов диагностики, эффективных методов лечения, подагра все еще часто диагностируется неверно, а подходы к лечению не являются оптимальными [2]. Рассмотрим на примере **клинического случая** алгоритм диагностики и лечения пациента с подагрой.

**Пациент С., 44 года.** Обратился с жалобами на сильную боль, припухлость и покраснение в правом 1 плюснефаланговом суставе, невозможность ходить из-за боли, болезненность при

прикосновении. Данные жалобы беспокоят в течение последней недели. Принимает диклофенак 100 мг/сут с незначительным эффектом, местно использует нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – мази.

В анамнезе: в течение 15 лет суставной синдром, преимущественно в 1 плюснефаланговом суставе, около 3 эпизодов острых артритов в год. Принимает НПВП – диклофенак, Найз.

Достоверный диагноз подагры такому пациенту можно выставить после проведения пункции сустава и обнаружения кристаллов моноурата натрия (МУН) в полученной синовиальной жидкости. Исследование синовиальной жидкости нужно проводить как можно скорее, лучше в течение 6 ч. Хотя можно исследовать и в течение 24 ч, если хранить образец при температуре 4°C [1]. К сожалению, поляризационная микроскопия, позволяющая идентифицировать кристаллы МУН, используется крайне редко, чаще всего из-за отсутствия необходимого оборудования.

Таблица 1. Классификационные критерии диагностики подагры ACR/EULAR (2015)

Критерии	Категории	Баллы
<b>Шаг 1.</b> Критерий включения (критерии, приведенные ниже, применяются только к тем пациентам, у которых есть указанный критерий)	Наличие по крайней мере одного эпизода отечности, боли или повышенной чувствительности в периферическом суставе	
<b>Шаг 2.</b> Достоверный критерий (при его наличии можно классифицировать состояние как подагру без использования нижеприведенных критериев)	Обнаружение кристаллов МУН в пораженном суставе или бурсе (например, в синовиальной жидкости) или тофусе	
<b>Шаг 3.</b> Критерии (должны использоваться, если достоверный критерий не выявлен)		
<b>Клинические</b>		
Эпизод(ы) типичных симптомов с вовлечением сустава/бурсы <sup>1</sup>	Голеностопный сустав либо суставы средней части стопы (моно- или олигоартрит без вовлечения первого плюснефалангового сустава)	1
	Вовлечение первого плюснефалангового сустава (моно- или олигоартрит)	2
Особенности симптомов когда-либо бывшего приступа:		
• эритема над пораженным суставом (сообщено пациентом или наблюдается врачом)		
• невозможность терпеть прикосновение и давление на пораженный сустав	наличие одного критерия наличие двух критериев наличие трех критериев	1 2 3
• значительные трудности при ходьбе или неспособность использовать пораженный сустав		
<b>Временная характеристика когда-либо бывшего приступа</b>		
Наличие когда-либо $\geq 2$ признаков, независимо от противовоспалительной терапии:		
• развитие максимальной боли в течение $< 24$ ч	Один типичный приступ	1
• разрешение симптомов в течение $\leq 14$ дней	Повторяющиеся типичные приступы	2
• полная регрессия симптомов (до исходного уровня) между эпизодами		
<b>Клинические признаки тофуса</b>		
Узел с наличием отделяемого или мелообразный, под прозрачной кожей с вышележащей васкуляризацией, с типичной локализацией: суставы, уши, bursa локтевого отростка, подушечки пальцев, сухожилия (например, ахиллы)	Представлены	4
<b>Лабораторные</b>		
Сывороточный уровень МК: измерение уриказным методом		
В идеале анализ должен быть выполнен в период, когда пациент не получал уратснижающей терапии и по истечении $> 4$ нед. от начала эпизода (т. е. во время межприступного периода); если возможно, анализ должен быть пересдан с соблюдением этих условий. Должен быть выбран самый высокий показатель независимо от времени проведения исследования <sup>2</sup>	$< 4$ мг/дл (0,24 ммоль/л) $6 - < 8$ мг/дл (0,36 - $< 0,48$ ммоль/л) $8 - < 10$ мг/дл (0,48 - $< 0,60$ ммоль/л) $\geq 10$ мг/дл ( $\geq 0,60$ ммоль/л)	-4 2 3 4
Анализ синовиальной жидкости, полученной из когда-либо пораженного сустава или сумки (должен быть проведен обученным специалистом) <sup>3</sup>	Кристаллы МУН не выявлены	-2
<b>Методы визуализации<sup>4</sup></b>		
Признаки наличия депонирования уратов в когда-либо пораженном суставе или бурсе: ультразвуковой признак двойного контура <sup>5</sup> или демонстрация уратных депозитов при помощи двухэнергетической компьютерной томографии <sup>6</sup>	Представлены (любым способом)	4
Визуальные признаки обусловленного подагрой повреждения сустава по данным обычной рентгенографии кистей или стоп: демонстрация по крайней мере одной эрозии <sup>7</sup>	Представлены	4
<b>Примечания:</b>		
<sup>1</sup> - Эпизоды бывших когда-либо симптомов, которые включают припухлость, боль, болезненность при пальпации в периферическом суставе или бурсе.		
<sup>2</sup> - Если сывороточный уровень МК $< 4$ мг/дл (0,24 ммоль/л), следует вычитать 4 балла; если составляет 4–6 мг/дл (0,24–0,36 ммоль/л), то считать этот пункт как 0 баллов.		
<sup>3</sup> - Если проведенная обученным специалистом поляризационная микроскопия СЖ, полученной из когда-либо пораженного сустава, не выявила кристаллов МУН, следует вычитать 2 балла. Если СЖ не была оценена, присвоить этому пункту 0 баллов.		
<sup>4</sup> - Если методы недоступны, оценить этот пункт в 0 баллов.		
<sup>5</sup> - Гиперэхогенная прерывистая полоска по поверхности гиалинового хряща, не зависящая от угла осмотра (ложноположительный признак двойного контура может появиться на поверхности хряща, но должен исчезнуть при изменении угла осмотра).		
<sup>6</sup> - Наличие соответствующих цвету кодировки уратов в области суставов или периартикулярно.		
<sup>7</sup> - Эрозия определена как кортикальный дефект со склеротической каймой и нависающими краями, исключая дистальные межфаланговые суставы и признак «крыла чайки».		
<b>Максимально возможное количество баллов — 23. Для достоверного диагноза подагры достаточно 8 баллов и более.</b>		



Согласно новым классификационным критериям диагностики подагры ACR/EULAR 2015 г. (табл. 1), в случае отсутствия достоверного критерия может использоваться набор других критериев этого заболевания, выраженный в баллах (Шаг 3).

Для правильной постановки диагноза нужно собрать анамнез с детализацией характера течения артритов, локализации поражения; тщательное объективное обследование для выявления образований, подозрительных на тофусы; провести лабораторное обследование для выявления сывороточного уровня мочевой кислоты (МК); использовать доступные методы визуализации для подтверждения диагноза: ультразвуковое исследование (признак двойного контура), рентгенографию суставов (к сожалению, выявляет изменения на более поздней стадии болезни) или двухэнергетическую компьютерную томографию.

При осмотре пациента тофусов не выявлено, но пациент описал ранее наблюдаемые образования на ушах, которые самостоятельно вскрывались с мелоподобным содержимым. В анализе крови СОЭ – 35 мм/ч. Уровень МК – 0,58 мкмоль/л.

На рентгенограмме стоп в прямой проекции (рис. 1): крупные кисты в субхондральной зоне плюсневых и проксимальных фаланг 1-х пальцев правой и левой стоп и эрозии на суставных поверхностях – у пациента имеется длительный анамнез (15 лет) острых рецидивирующих артритов.

В представленном клиническом случае выявлены типичные симптомы артрита первого плюснефалангового сустава (2 балла); наличие трех критериев, характерных особенностей симптомов приступа (3 балла); повторяющиеся типичные приступы с наличием  $\geq 2$  признаков (2 балла); в анамнезе признаки тофусов на ушах (4 балла); лабораторно – повышение сывороточного уровня МК 0,48–<0,60 ммоль/л (3 балла); на рентгенографии стоп имеются эрозии (4 балла). Общее количество баллов – 18 (для достоверного диагноза необходимо 8).

В рекомендациях EULAR 2016 г. по диагностике и лечению подагры отмечена важность систематического обследования пациентов с подагрой для выявления сопутствующих заболеваний и факторов сердечно-сосудистого риска (почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, инсульт, атероскле-

роз периферических артерий, ожирение, гиперлипидемия, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет и курение). Коррекция выявленных изменений является неотъемлемой частью лечения пациентов с подагрой.

Пациент курит. Повышен индекс массы тела (ИМТ) – 31,25 кг/м<sup>2</sup>. Иногда отмечает повышение АД до 150/90 мм рт. ст., антигипертензивные препараты постоянно не принимает. Креатинин – 70,2 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (по СКД-EPI) – 109 мл/мин. Общий холестерин – в норме, повышение уровня триглицеридов, снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Риск по SCORE – 2%.

Пациенту даны рекомендации по соблюдению гипохолестеринемической и гипоурикемической диеты, исключению курения, снижению массы тела, контролю АД (препаратом выбора является лозартан).

Dr.Reddy's

НАЙЗ®

20 лет  
побед\*

**ПРИЗНАННЫЙ АВТОРИТЕТ  
В ЛЕЧЕНИИ БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ! \*\***

\* Препарат Найз таблетки зарегистрирован в РФ 19.08.1998 г. РУ П N012824/03 от 26.05.2009

\*\* «Фармацевтический вестник» Февраль, 2017 №5 [https://www.pharmvestnik.ru/pubs/lenta/v-rossii/zvezdy-farmatsevticheskogo-rynka.html#\\_WeXrupqwepp](https://www.pharmvestnik.ru/pubs/lenta/v-rossii/zvezdy-farmatsevticheskogo-rynka.html#_WeXrupqwepp)

Информация для медицинских и фармацевтических работников. Полную информацию о препарате вы можете получить в ООО «Др.Редди'с Лабораторис», 115035 г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1

**Лечение острого артрита** при подагре заключается в как можно более раннем назначении эффективного и безопасного для конкретного пациента противовоспалительного препарата (колхицин, НПВП, пероральные кортикостероиды или внутрисуставные кортикостероиды после аспирации синовиальной жидкости). На выбор терапии могут повлиять время от начала приступа, наличие противопоказаний к какому-либо из перечисленных препаратов, предшествующий опыт применения препаратов, а также число и тип суставов, вовлеченных в процесс.

В течение 12–24 ч от начала приступа рекомендуемым препаратом первого выбора для лечения приступа острого подагрического артрита может быть колхицин.

*Но пациента симптомы артрита беспокоят уже в течение последней недели.*

*В анамнезе у больного имеется опыт эффективного приема диклофенака и нимесулида (Найз), при последнем обострении отмечается недостаточная эффективность диклофенака. Возможно ли в этом случае рекомендовать в качестве препарата для купирования текущего обострения и для раннего начала лечения артрита при будущих обострениях препарат нимесулид (Найз)?*

Нимесулид имеет следующие особенности фармакокинетики, позволяющие его рекомендовать как препарат выбора при остром и хроническом болевом синдроме: хорошая биодоступность, быстрое и полное всасывание из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), достижение в течение 30 мин 25–80% максимальной концентрации после приема первой дозы, в это же время в среднем наступает его анальгетический эффект [5]. Нимесулид 100 мг по данным исследований превосходил в выраженности и скорости анальгетического эффекта цефекоксид 200 мг и рофекоксид 25 мг у пациентов с остеоартритом [6].

Этот препарат относится к группе противовоспалительных препаратов с умеренной селективностью, за счет чего имеет более редкую частоту неблагоприятных реакций со стороны ЖКТ [7]. В отечественных исследованиях [8] не выявлено изменения течения АГ или гемодинамики на фоне применения этого препарата, как и нет бесспорных доказательств гепатотоксичности нимесулида [9]. Хорошая переносимость препарата подтвер-



Рис. 1. Рентгенограмма стоп пациента С. с подагрой

ждается в анализе спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, возникших при использовании нимесулида (Найз) в клинической практике с января 2009 г. по октябрь 2014 г. Выявленная частота очень низкая: менее 1 случая на 150 тыс. курсов лечения для всех нежелательных реакций и менее 1 случая на 1 млн больных [10]. Таким образом, этот препарат сочетает в себе высокую эффективность с хорошей безопасностью, что является важным для коморбидности пациентов с подагрой.

*Хочется обратить внимание на то, что используемые пациентом локальные формы НПВП имеют низкую эффективность при подагре и не рекомендуются в таких случаях.*

Следующим моментом обсуждения тактики ведения пациента с подагрой является решение вопроса о назначении **гипоурикемической терапии** и выборе конкретного препарата. Согласно рекомендациям EULAR 2016 [2], показаниями к началу гипоурикемической терапии являются:

- повторяющиеся приступы ( $\geq 2$  в год);
- тофусы;
- уратная артропатия и/или наличие камней в почках;
- пациенты молодого возраста (<40 лет) – терапия следует начать с момента установления диагноза;
- пациенты с очень высоким уровнем МК в сыворотке крови ( $>8,0$  мг/дл; 480 мкмоль/л) и/или с сопутствующими заболеваниями (почечная недостаточность, АГ, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность).

*В описанном клиническом случае имеются следующие показания: около 3 эпизодов острых артритов в год, уровень МК – 0,58 мкмоль/л, тофусы на ушных раковинах.*

Согласно рекомендациям [2], препаратом первого выбора является аллопуринол, начинать терапию необходимо с низких доз (100 мг/сут) и увеличивать при необходимости на 100 мг через каждые 2–4 нед. для достижения целевого уровня МК в сыворотке ( $<6$  мг/дл (360 мкмоль/л) на протяжении всей жизни). Если при применении соответствующей дозы аллопуринола не удастся достигнуть целевого уровня МК, аллопуринол следует заменить на фебуксостат, который более эффективен при лечении пациентов с хронической болезнью почек, чем аллопуринол.

*В представленном клиническом случае у пациента нет противопоказаний к применению аллопуринола, нет анамнеза непереносимости аллопуринола, нет ограничений по дозе препарата (СКФ по СКД-EPI – 104 мл/мин), поэтому не ранее чем через 2 нед. после купирования приступа артрита пациенту рекомендовано начать терапию аллопуринолом 100 мг/сут с контролем уровня МК в крови каждые 2–4 нед.*

С целью профилактики обострений артрита на фоне приема уратснижающей терапии рекомендуется использовать либо колхицин в суточной дозе 0,5–1 мг, либо НПВП в низких дозах. Длительность такой терапии составляет 6 мес.

Таким образом, использование алгоритмов диагностики и лечения подагры на основе современных рекомендаций даст возможность врачу более быстро и правильно поставить диагноз подагры, а также выбрать наиболее оптимальную персонализированную терапию для каждого пациента с подагрой.

### Литература

1. Ragaba G., Elshahalyb M., Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – A review // J Adv Res. 2017. Vol. 8(5). P. 495–511.
  2. Richette P. et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // Ann Rheum Dis. 2016. Vol. 0. P. 1–14.
  3. Qaseem A., Harris R.P., Forciea M.A. For the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians // Ann Intern Med. 2017. Vol. 166(1). P. 58–68.
- Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>*



# Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

**Ж**урнал «РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть статьи** должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте [www.regmed.ru](http://www.regmed.ru). При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Во **введении** следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании **материала и методов** исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т. ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международного непатентованного наименования.

Необходимо изложить **результаты** исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторять в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различных полученных результатов.

При **обсуждении** результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т. ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравнивают с другими исследованиями в данной области.

**Заключение и/или выводы** работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке

оригинала (русском), но и быть транслитерированы. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

**Статью из журнала следует оформлять по образцу:**

Фамилия, инициалы автора. Название статьи // Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title // Journal Title. 2007. Vol. 5(7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на **книгу** следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.».

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т. п., то они следуют после года издания. В конце описания – диапазон страниц.

**Вид документа** (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т. п.) помещается в списке названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

**Электронные публикации**, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

**Например:**

D'Addato A.V. Secular trends in twinning rates // J Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

**Например:**

Белосу Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в кон- фликтном дискурсе [Электронный ресурс] // Мир лингвистики и коммуникации: Электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: [http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5\\_3\\_1.htm](http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm) (дата обращения: 15.12.2007).

**Таблицы** должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней – короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариабельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

**Рисунки** должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла \*.tif, \*.jpg, \*.png, \*.gif; разрешение – не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка – от 70 до 140 мм, высота – не более 200 мм.

**Диаграммы и графики** должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках – использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подрисункной подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru)





# свежий подход

сайт для практикующих  
врачей

[www.RMJ.ru](http://www.RMJ.ru)

Полные тексты статей о ревматических заболеваниях  
в разделе «Ревматология».

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы  
в разделе «Избранное» после регистрации  
в личном кабинете!