



## Opinion Leader

*лидер мнений*



**Кафедральная  
школа — это  
мастерская, где  
формируется  
клиницист,  
гармонично  
сочетающий  
практический опыт  
и научный поиск**

*Доктор медицинских  
наук, профессор*

**ШОСТАК Надежда  
Александровна**

**~ С. 12 ~**

**# 4 (33) 2020**

ТЕРАПИЯ



# Румалон®

раствор для инъекций 1 мл № 25  
1 мл № 10

Уникальный  
ГАГ-пептидный комплекс  
работает в трех направлениях  
при остеоартрите:

- ✓ достоверно замедляет деградацию хряща
- ✓ устраняет синовит<sup>1</sup>
- ✓ уменьшает проявления энтезиопатии<sup>1</sup>

Румалон®



**NB!**

- ✓ Оказывает комплексное воздействие на все структуры сустава
- ✓ Эффективен у пациентов с недостаточным ответом на предшествующую терапию SYSADOA<sup>1</sup>
- ✓ Достоверно уменьшает симптоматику уже к 5-7-ой инъекции<sup>1</sup>
- ✓ Полный курс терапии в одной упаковке №25



1. Карпеев А.Е., Алексеева Р.И., Лила А.М., Макаров С.А., Чинасова Н.В., Зонина Е.В.  
Применение Румалона® при Исходно Малом Успехе в Лечении остеоАртрита Научно-практическая ревматология.  
2018;56(1):22-27

## OL Opinion Leader

лидер мнений

Издатель  
**АННА ГУРЧИАНИ**  
Главный редактор  
**СВЕТЛАНА ЕПИСЕЕВА**  
Руководитель направления  
**ОЛЬГА ЗЮЗЮКИНА**  
Арт-директор  
**ЕЛЕНА МАППЫРОВА**  
Фотограф  
**НАТАЛИЯ ВРЕМЯЧКИНА**

Журнал зарегистрирован  
в Роскомнадзоре. Свидетельство  
о регистрации СМИ ПИ № ФС77-66303  
от 01 июля 2016 года.  
Издательство «Лидер Мнений»  
125183, г. Москва, ул. Лихоборские бугры,  
д. 6, оф. 30 / +7 (926) 317-4445  
[opinionleaderjournal@gmail.com](mailto:opinionleaderjournal@gmail.com)

Электронную версию выпущенных  
номеров журнала можно бесплатно  
скачать на сайте:  
[www.opinionleaderjournal.com](http://www.opinionleaderjournal.com)

Журнал распространяется  
бесплатно, только среди врачей. 18+  
Подписано в печать 03.04.2020  
Тираж 2500 экз.

Типография «ТРЕК ПРИНТ»  
+7 (495) 785-5733 / [www.trackprint.ru](http://www.trackprint.ru)

Фото на 1-й странице обложки:  
**Доктор медицинских  
наук, профессор  
Шостак Надежда Александровна**  
Перепечатка материалов,  
опубликованных в журнале  
Opinion Leader, допускается только  
по согласованию с редакцией.

ТЕРАПИЯ

# 4 (33) 2020

ТЕМА НОМЕРА:

Терапия

## Содержание

04–11

ИСТОРИЯ

А. В. Аксенова /  
**История кафедры  
факультетской терапии  
отсчитывает второй  
век: образование, наука,  
практика**



12–16

КРУПНЫМ ПЛАНOM

Н. А. Шостак /  
**Кафедра — мое второе  
место рождения**

18–22

ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ

Н. А. Шостак, А. А. Клименко,  
Н. Г. Правдюк, А. А. Кондрашов /  
**Анкилозирующий  
спондилит: эволюция  
представлений сквозь  
призму научных  
достижений**

24–28

ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ

Н. Ю. Карпова, М. А. Рашид /  
**Кальцинированный  
аортальный стеноз: вчера,  
сегодня, завтра**

30–35

НОЗОЛОГИЯ

Н. С. Чипигина /  
**Инфекционный  
эндокардит — трудный  
диагноз**

36–39

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ  
ПОДХОД

Н. А. Шостак, Д. А. Аничков /  
**Кардиоваскулярный  
риск у больных  
ревматоидным артритом**



# 4 (33) 2020

ТЕМА НОМЕРА:

Терапия

# Содержание

40–46

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

А. А. Клименко, Н. А. Шостак,  
А. А. Кондрашов, Н. М. Бабадаева /  
**Системная склеродермия  
и интерстициальные  
заболевания легких:  
новый шаг в лечении**

48–58

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Н. А. Шостак, А. А. Клименко,  
Д. Ю. Андрияшкина, Н. А. Демидова /  
**Современный взгляд  
на лечение легочной  
артериальной гипертензии**

60–67

ВЫБОР ТЕРАПИИ

Н. А. Шостак /  
**Боль в спине: дегенерация  
или воспаление?**

68–73

ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ

Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк /  
**Метаболический  
фенотип остеоартрита —  
современная клиническая  
концепция**

74–83

ВЫБОР МЕТОДА

А. А. Мурадянц, Н. А. Шостак,  
А. А. Кондрашов, Т. К. Логинова /  
**Остеопороз и саркопения  
у больных ревматоидным  
артритом: возможности  
диагностики и лечения**

84–88

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД

Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк /  
**Современные  
фармакологические методы  
лечения ОА: риски и  
преимущества**

90–97

НОЗОЛОГИЯ

Н. А. Шостак, Д. Ю. Андрияшкина,  
Д. В. Сомов, В. Н. Ткачева /  
**Псориатический артрит —  
алгоритм ведения, новые  
терапевтические мишени**

98

ПОЗДРАВЛЯЕМ

В. И. Мазуров /  
**Opinion Leader  
поздравляет с юбилеем  
главного внештатного  
специалиста-ревматолога  
СЗФО и Санкт-Петербурга**

# ОСТЕОГЕНОН 830 мг

ОССЕИН-ГИДРОКСИАПАТИТНОЕ СОЕДИНЕНИЕ

**СОХРАНИТ КОСТИ  
КРЕПКИМИ**

**РЕГУЛЯТОР КАЛЬЦИЕВО-  
ФОСФОРНОГО ОБМЕНА:**

- При остеопорозе различной этиологии
- В период беременности и лактации
- Для лечения переломов костей

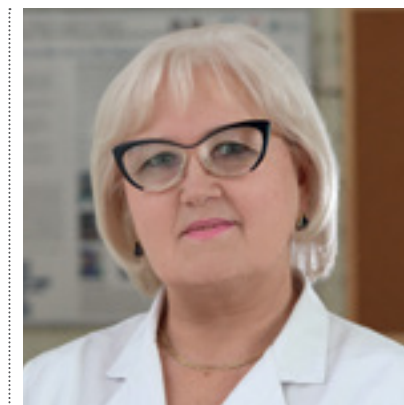
  
**Pierre Fabre**  
Médicament

# ИСТОРИЯ КАФЕДРЫ ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ТЕРАПИИ ОТСЧИТЫВАЕТ ВТОРОЙ ВЕК: ОБРАЗОВАНИЕ, НАУКА, ПРАКТИКА

Основанная более 110 лет назад, современная кафедра факультетской терапии имени академика А. И. Нестерова лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова продолжает славные традиции, заложенные выдающимися терапевтами. Почитая великих предшественников, сотрудники кафедры вносят свой значимый вклад в ее развитие

**Ф**акультетская терапевтическая клиника основана на базе Московских высших женских курсов в 1909 году. Первым руководителем кафедры стал профессор Эдуард Владимирович Готье — ученик выдающегося русского терапевта А. А. Остроумова, который, в свою очередь, был последователем знаменитого Г. А. Захарьина. Вновь организованная клиника размещалась в бывшем каретном сарае, переименованном в «летний корпус» 1-й Градской больницы, и располагала 52 койками. Штат клиники на тот момент состоял из 1 профессора и 3 ассистентов. Здание с лабораторией и аудиторией, построенное по инициативе и при активном содействии Э. В. Готье, клиника получила в 1911 году, а аудитория до настоящего времени носит его имя. В дальнейшем руководителем клиники был А. П. Ланговой — ближайший ученик А. А. Остроумова. После него кафедрой руководил Н. А. Кабанов.

Весьма важным в развитии клиники факультетской терапии был период с 1931 по 1951 год, когда кафедру возглавлял видный советский терапевт, заслуженный деятель науки Э. М. Гельштейн. Под его руководством на кафедре была разработана концепция о клинической эволюции ревматических поражений сердца, в частности, было установлено, что суставной ревматизм может протекать и без поражения сердца. Впервые было показано десенсибилизирующее влияние салицилатов на гиперергический процесс в миокарде. Золотой страницей в истории кафедры стало время, когда четверть века ее возглавлял выдающийся советский ученый, академик и вице-президент АМН СССР, Герой Социалистического Труда лауреат Ленинской премии профессор Анатолий Иннокентьевич Нестеров. С 1947 по 1976 год педагогическая и научная деятельность А. И. Нестерова связана со 2-м МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова, где он был избран заведующим кафедрой про-



**Аксенова  
Ангелина  
Васильевна**

д. м. н., профессор,  
заведующая учебной  
частью кафедры  
факультетской  
терапии им. академика  
А. И. Нестерова  
лечебного факультета  
ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н. И. Пирогова,  
Москва





Профессор Э. В. Готье с преподавателями и слушательницами Московских высших женских курсов

педевтики внутренних болезней, а в 1952 году — и кафедрой факультетской терапии лечебного факультета.

Именно в стенах кафедры факультетской терапии А. И. Нестеров продолжил изучение ревматологических проблем, заложенных еще А. П. Ланговым (затяжной септический эндокардит) и Н. А. Кабановым (этиология пороков сердца), начал формировать основы ревматологической школы. Исследовательская работа была сосредоточена на разрешении вопросов этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики ревматизма, болезней суставов и диффузных заболеваний соединительной ткани. В этот период вышла монография Анатолия Иннокентьевича, посвященная истории изучения проблемы ревматизма и болезней суставов; в этом труде он подчеркивал значительную роль отечественных ученых в развитии учения о ревматизме: Сокольского, Талалаева, Скворцова, Кончаловского, сыгравших огромную роль в формировании его собственного научного мировоззрения.

Глубокое изучение этиологии, клиники и диагностики ревматической лихорадки позволило А. И. Нестерову выдвинуть проблему актив-

ного патологического процесса и разработать классификацию степеней активности ревматического процесса, которая была одобрена на симпозиуме социалистических стран в 1964 году и стала основой для создания подобных классификаций при других ревматических заболеваниях.

А. И. Нестеров впервые в мире предложил дифференцированные критерии активности ревматического процесса по трем степеням, что явилось в дальнейшем предметом специального изучения его многочисленными учениками и последователями: профессорами А. В. Долгополовой, Л. В. Иевлевой, В. Н. Анохиным, Н. Н. Кузьминой, А. Б. Зборовским, Е. С. Мясоедовым и многими другими.

На основании многочисленных исследований, проведенных в клинике, А. И. Нестеров разработал и обосновал инфекционно-нейрогенную, с участием аллергических механизмов, теорию патогенеза ревматизма. Большую роль в этом сыграли исследования, подтвердившие этиологическую роль бе-



Первый руководитель кафедры профессор Э. В. Готье

та-гемолитического стрептококка группы А в развитии ревматизма.

В 1956 году Анатолий Иннокентьевич предложил оригинальную тактику предупреждения рецидивов ревматизма — метод сезонной медикаментозной профилактики с помощью бициллина, который не только сокращал число рецидивов, но и снижал степень активности ревматического процесса.

Исключительно велики заслуги А. И. Нестерова в создании сети противоревматических учреждений. При его непосредственном участии издан приказ Министерства здравоохранения СССР «О мерах по усилению борьбы с ревматизмом в СССР». Создание ревматологических кабинетов (а с 1958 года — ревматологических диспансеров и центров) позволило организовать целенаправленную помощь населению страны. Так, из кардиоревматологического кабинета на базе ГКБ № 1 создан Московский городской ревматологический центр, бессменным руководителем которого в течение нескольких десятилетий была К. М. Коган. По инициативе А. И. Нестерова в Москве в 1958 году создан Институт ревматизма АМН СССР, директором которого он был на протяжении 12 лет.

Опытный педагог, Анатолий Иннокентьевич много времени уделял воспитанию студентов и молодых врачей. Из-под пера его учеников выходило много научных статей, защищено множество кандидатских и докторских диссертаций. Лекции, которые читал профессор Нестеров, были стройны по своему содержанию, насыщены современными научными данными, а потому неизменно привлекали большое число слушателей.

В течение ряда лет Анатолий Иннокентьевич входил в состав Ученого совета Министерства здравоохранения СССР, правления Всесоюзного, Всероссийского и Московского обществ терапевтов, с 1952 года он — бессменный председатель Всесоюзного комитета по борьбе с ревматизмом, с 1963 года — председатель Всесоюзного общества терапевтов. По инициативе А. И. Нестерова в 1961 году в СССР стал издаваться журнал «Вопросы ревматизма», главным редактором которого он был.

Большая научная и научно-организационная деятельность Анатолия Иннокентьевича снискала ему широкую известность не только у нас в стране, но и за рубежом.

С 1976 по 1997 год кафедрой руководил ученик А. И. Нестерова профессор В. Н. Анохин. Основным научным направлением кафедры оставалась разработка вопросов этиологии, патогенеза и лечения ревматических заболеваний. Продолжались исследования по эволюции пороков сердца с учетом их этиологии и нозологической принадлежности. Большое внимание уделялось изучению и внедрению в практику новых методов исследования. Начиная с 1975–76 годов, благодаря усилиям профессора В. Н. Анохина и Ю. И. Новикова, проводились работы по изучению неревматических миокардитов (В. Л. Нунаев, 1980; Хашим Абдуль Гасим, 1981; А. В. Аксенова,



Академик А. И. Нестеров



С 1976 по 1997 год кафедрой руководил ученик А. И. Нестерова профессор В. Н. Анохин



Золотой страницей в истории кафедры стало время, когда четверть века ее возглавлял выдающийся советский ученый, академик и вице-президент АМН СССР, профессор Анатолий Иннокентьевич Нестеров

С. Е. Мясоедова, Л. А. Котлярова, 1983; Ю. И. Новиков, М. А. Стулова, 1988; Али Миан Саид, 2000). В течение десятилетия пациенты находились под наблюдением сотрудников кафедры. Тщательно мониторировались их физические данные, параметры ЭКГ и ЭхоКГ, проводились нагрузочные

тесты. Подробное серологическое обследование проходило на базе Института вирусологии. Многим пациентам была выполнена эндомиокардиальная биопсия миокарда в Институте хирургии (ныне НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева). Весь комплекс самых современных на тот момент методов диагностики позволил получить материал беспрецедентный (даже на сегодняшний день) по объему, как случаев наблюдения, так и проведенного обследования. Результаты этой работы в значительной мере позволили конкретизировать понятие «миокардит» и дать ему детальную



морфологическую, иммунологическую и гистохимическую характеристику, а также сформулировать критерии постановки диагноза миокардита (Ю. И. Новиков, М. А. Стулова, 1981).

С целью решения научных задач по разработке вопросов дифференциальной диагностики различных пороков сердца, пролапса митрального клапана и кардиомиопатий, выявлению эхокардиографических признаков вальвулита при ревматизме, септическом эндокардите был создан эхокардиографический кабинет. На кафедре защитили докторские и кандидатские диссертации Г. И. Сторожаков, Ю. И. Новиков, Н. А. Шостак, Е. И. Полубенцева, Т. Л. Виноградова, О. А. Кисляк, Т. Б. Касатова, Г. С. Верещагина, Н. В. Малышева и другие.

Освоены современные методы иммунологических исследований, отражающих функциональное состояние иммунной системы организма (В. Т. Тимофеев). Постоянно проводились испытания новых лекарственных препаратов для лечения ревматических заболеваний. Разработано и впервые в России начато лечение больных с помощью лазера: внутривенно, внутрисуставно, чрескожно (Г. В. Тупикин), а также методами плазмафереза и гемосорбции (Г. В. Тупикин, Б. Л. Лаврентьев, В. Д. Шибалкин и др.). По этим разработкам получено более 30 свидетельств об изобретении. В 1987 году по инициативе В. Н. Анохина было организовано Всероссийское общество ревматологов (с 1991 года — Ассоциация ревматологов России). Его председателем стал В. Н. Анохин, секретарем — Н. А. Шостак. Проходили пленумы, конференции, симпозиумы, а в 1993 году состоялся I Всероссийский съезд ревматологов.

С 1998 года и по настоящее время кафедрой факультетской терапии имени академика А. И. Нестерова руководит заслуженный врач Рос-

сийской Федерации профессор Надежда Александровна Шостак. Приоритетными направлениями развития кафедры остаются совершенствование педагогического процесса, подготовка кадров в студенческом научном кружке, разработка методических рекомендаций. И, конечно же, продолжают разрабатываться и расширяются научные направления, начатые нашими учителями. Сотрудниками кафедры впервые в мировой практике представлено исследование В-клеточного антигена с помощью МАТ D8/17 в самой многочисленной группе, по сравнению с зарубежными сериями, больных с ревматической лихорадкой (РЛ), ревматическими пороками сердца (РПС) и их родственников, что позволило получить объективные и достоверные данные о характере этого феномена (В. Н. Анохин, Н. А. Шостак, Т. В. Казакова, И. В. Золкина, Е. И. Морозова, Д. В. Абельдяев и др.). Впервые сформулировано положение о константном характере носительства маркера у взрослых, не зависящем от клинической формы РЛ, давности и степени активности процесса. На основании полученных данных о высоких показателях силы ассоциации маркера с РЛ и величины относительного риска впервые доказано, что носительство маркера D8/17 является фактором риска РЛ. Продолжаются исследования по эпидемиологии стрептококковой инфекции, по распространенности хронических заболеваний лор-органов и по развитию РПС. Анализ статистических показателей во второй половине XX века демонстрировал снижение заболеваемости острой ревматической лихорадкой (ОРЛ), что привело к снижению актуальности этой проблемы, несмотря на выявленный рост распространенности стрептококковой инфекции (СИ) верхних дыхательных путей как в Москве, так и в РФ. Однако эпидемиологические

исследования (Н. И. Брико — 2005; А. В. Аксенова — 2013), подтверждающие снижение числа случаев первичных атак ОРЛ, не смогли констатировать столь же достоверного снижения заболеваемости РПС. В последнее десятилетие опубликован ряд работ по ревмокардиту и РПС (А. В. Аксенова, Н. Ю. Карпова, Д. Ю. Андрияшкина, И. В. Новиков, А. А. Клименко и др.).

В 2002 году на кафедре создана группа по изучению кальцинированного аортального стеноза (Н. А. Шостак, Н. Ю. Карпова, М. И. Рашид, Д. Н. Пискунов, М. Е. Ядров, А. Ю. Быкова).

В процессе исследований была выявлена высокая частота нераспознанных аортальных пороков сердца, подробно описан склероз аортального клапана. Также была подчеркнута особенность трансформации и кальцификации клеток как аортального, так и митрального клапана в изучении кальцинирующей болезни сердца.

Продолжается изучение этиологии и эпидемиологии инфекционного эндокардита, вопросов исхода и отдаленного прогноза у больных инфекционным эндокардитом, внесердечных проявлений тромбозомегомофилических осложнений и анализ роли системных нарушений свертывания крови и фибринолиза в патогенезе инфекционного эндокардита, исследуются особенные формы инфекционного эндокардита — у наркоманов, пожилых людей, у больных с онкологическими заболеваниями (Н. С. Чипигина, К. С. Озерский).

С 2003 по 2013 год кафедра принимала участие в международных исследованиях по инфекционному эндокардиту, которые проходили в 65 центрах 25 стран. Полученные материалы были использованы в текущих рекомендациях по ведению больных инфекционным эндокардитом Европейским обществом кардиологов в 2015 году.



Продолжением научных изысканий кафедры по проблемам поражения миокарда и эндокарда стало активное изучение клинко-патогенетических особенностей и современных подходов к диагностике и лечению хронической сосудистой недостаточности ревматического и неревматического генеза.

На кафедре изучаются особенности нейроиммуноэндокринных взаимодействий в организме человека с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при различных стадиях ишемического и неишемического генеза. В настоящее время продолжается изучение влияния на тяжесть и прогноз ХСН уровня гуморальных медиаторов, активно используемых и применяемых в общетерапевтической практике подходов и коррекции негативного прогноза и оптимизации получаемой лекарственной терапии (Н. А. Шостак, Т. А. Казаковцева, Е. С. Трофимов, Ю. В. Смурова).

**С 1998 года кафедрой руководит заслуженный врач РФ профессор Надежда Александровна Шостак. Приоритетными направлениями остаются совершенствование педагогического процесса, подготовка кадров в студенческом научном кружке, разработка методических рекомендаций**





С конца прошлого века на кафедре активно разрабатывали вопросы реактивных форм хронического артрита. А. А. Мурадянц описала «маски» дебюта, характерные особенности доклинического периода, выделила различные варианты начала ревматоидного артрита, ею было проведено детальное изучение характера суставного синдрома. В 2002 году завершено многолетнее исследование по мониторингу иммунокорригирующей терапии при ревматических заболеваниях аутоиммунной природы (В. Т. Тимофеев). Сотрудники кафедры Н. А. Шостак, А. А. Мурадянц, А. Ю. Потанин принимали активное участие в программе «РАДИКАЛ» (Ранний Артрит, Диагностика, Исход, Критерии, Активное Лечение). Кроме изучения ранних форм ревматоидного артрита, на кафедре проводили исследование ранних форм подагрического и псориатического артритов. Был выявлен ряд причин несвоевременной диагностики раннего хронического артрита, проанализированы различные варианты начала и прогресси-

вания заболевания, сделан акцент на том, что подагрический артрит является частью метаболического синдрома (Т. К. Логинова, М. П. Магай, Д. В. Сомов). Особое внимание уделено проблеме кардиоваскулярной патологии. Разработаны модели оценки кардиоваскулярного риска для больных ревматоидным артритом с включением специфических факторов (воспалительной активности заболевания, степени инвалидизации, терапии преднизолоном и длительности заболевания). Изучена возможность включения в модели оценки кардиоваскулярного риска у больных ревматоидным артритом признаков субклинического кардиосклероза (Д. А. Аничков, Е. Е. Мясоедова, Д. Д. Иванов). Также было показано значение вариабельности сердечного ритма

В течение нескольких лет в рамках программы непрерывного последиplomного медицинского образования по специальности «ревматология» кафедра проводит научно-практическую конференцию «Нестеровские чтения» с конкурсом молодых ученых медицинских вузов РФ

как дополнительного фактора стратификации кардиоваскулярного риска при ревматоидном артрите, продемонстрирована высокая частота синдрома обструктивного апноэ сна у больных ревматоидным артритом и его роль как дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (Е. Ф. Махнырь, А. А. Платонова, Е. В. Царева, Е. В. Константинова). Сотрудники нашей кафедры (А. А. Мурадянц, Н. А. Шостак, А. А. Кондрашов), составляя одну из независимых исследовательских групп, принимали участие в работе многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: Диагностика. Факторы риска. Переломы. Лечение», которая была разработана в НИИ ревматологии РАМН с целью объединения ревматологов различных клиник России по изучению остеопороза. При изучении остеопороза у мужчин удалось показать, что заболевание встречалось в 61% случаев у страдающих ревматоидным артритом, при этом наблюдается снижение минеральной плотности костей, что ассоциируется с высокой степенью активности заболевания. В настоящее время сотрудники кафедры много работают над проблемой болевых синдромов, активно участвуют в международных клинических исследованиях по оценке эффективности и безопасности длительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите, а также эффективности генно-инженерных биологических препаратов в лечении этого заболевания. Почти два десятилетия наша кафедра занимается исследовательской работой в направлении совершенствования подходов к диагностике и лечению боли в спине (Д. А. Шеметов, А. А. Аринина, Н. А. Шостак, А. А. Клименко, Н. Г. Правдюк). Сейчас ведется работа по изучению

цитокинового профиля при дегенеративном поражении межпозвоночного диска у людей молодого возраста. Одно из направлений, которое активно развивается в последние годы как в России в целом, так и на нашей кафедре, — это изучение легочной гипертензии (ЛГ) как междисциплинарной проблемы. С целью ранней диагностики ЛГ у больных с пороками сердца и хронической тромбозмобильной легочной гипертензией на кафедре впервые изучался современный метод тканевой доплеровской визуализации, позволяющий количественно оценить движение различных сегментов миокарда в разные фазы сердечного цикла, нарушение диастолической функции правого желудочка (А. А. Клименко, Д. Ю. Андрияшкина, Н. А. Демидова, П. В. Новиков). Сравнительный анализ параметров стандартной ЭхоКГ и тканевой доплеровской визуализации показал преимущество последней в выполнении как систолической, так и диастолической дисфункции правого желудочка, что делает перспективным использование нового метода для оценки прогноза при РПС и определения тактики ведения больных. Впервые в нашей клинике проведено комплексное изучение наиболее распространенных форм гематогенной тромбофилии у больных молодого и среднего возраста с венозными тромбозами (Н. А. Шостак, Н. М. Бабадаева, А. А. Клименко). Заслуги коллектива кафедры в развитии отечественной ревматологии отметила Ассоциация ревматологов России и в 2009 году наградила заведующую кафедрой факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова профессора Н. А. Шостак дипломом «За выдающиеся заслуги в области ревматологии и создание научной школы». Сотрудники кафедры оказывают большую лечебно-консультатив-

ную помощь городским терапевтической и ревматологической службам на базе клиник и Московского городского ревматологического центра. В сфере научной работы кафедры по-прежнему ведущее место занимают вопросы диагностики и лечения ревматических заболеваний, в частности, особенности течения аортальных пороков сердца, поражение сердца при псориатической артропатии, ранний ревматоидный артрит, боли в спине, иммунологический статус при основных ревматических заболеваниях. В течение нескольких лет в рамках программы непрерывного последиplomного медицинского образования по специальности «ревматология» кафедра проводит научно-практическую конференцию «Нестеровские чтения», в программе которой рассматриваются традиционные терапевтические аспекты остеоартроза, остеопороза, РА, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита, подагры, системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, системной склеродермии, взаимосвязь инфекции и аутоиммунной патологии и др. Обсуждаются междисциплинарные вопросы ревматологии в общей терапевтической практике, новые методы диагностики и лечения основных ревматических заболеваний, применение инновационных технологий в лечении больных, разбираются сложные клинические случаи с применением интерактивного голосования участников конференции. На каждой конференции планируются выступления президента Ассоциации ревматологов России академика РАН Е. Л. Насонова и сотрудников Института ревматологии им. В. А. Насоновой, приглашаются докладчики из регионов России. Научная конференция «Нестеровские чтения» полезна и интересна для практической деятельности

ревматологов и врачей смежных специальностей: врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, неврологов, дерматологов, отоларингологов и геронтологов. В рамках конференции проводится конкурс молодых ученых медицинских вузов РФ. На кафедре традиционно, с самого ее основания, ведется преподавание дисциплины «факультетская терапия», а в последние годы и «профессиональные заболевания» для студентов 4 курса лечебного факультета. Для студентов 6 курса проводится электив на тему «Современные аспекты ревматических заболеваний в практике врача амбулаторно-поликлинического звена». В течение многих лет на кафедре обучаются иностранные студенты с международного факультета (Малайзия, Индия и др.). Последние три года преподавание для них ведется на английском языке. Ежегодно на кафедре обучаются около 350 студентов. В теории факультетской терапии рассматриваются вопросы этиологии патогенеза, классификации, клинические критерии, симптомы заболевания, план лечения больных с той или иной нозологической формой. Лекционный материал прорабатывается на практических занятиях во время обходов пациентов непосредственно в больничных палатах. Студенты собирают анамнез, проводят физикальные методы обследования больных и обсуждают дополнительные методы, формулируют диагноз, обосновывая его, и назначают лечение. Также на практических занятиях проводится тестовый контроль и обсуждаются ситуационные задачи. И через сто с лишним лет от момента основания кафедры ее научная, практическая и образовательная деятельность продолжает совершенствоваться.

□



# КАФЕДРА — МОЕ ВТОРОЕ МЕСТО РОЖДЕНИЯ

В основе становления высококвалифицированного специалиста — сочетание научно-исследовательской деятельности и практической медицины

**Заведующая кафедрой факультетской терапии им. А. И. Нестерова ЛФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор Шостак Надежда Александровна о взаимосвязи терапии и ревматологии, кафедральной и практической медицины**

**В** своей профессии Надежде Александровне Шостак удается гармонично совмещать научно-исследовательскую и педагогическую деятельность с работой в сфере практической медицины. Она уверена, что сочетание всех этих составляющих лежит в основе становления высококвалифицированного специалиста.

— Надежда Александровна, вы со студенческой скамьи и по сей день храните верность 2-му Медицинскому институту (ныне РНИМУ им. Н. И. Пирогова). Вы можете сказать, что родные стены вам все эти годы помогают, или считаете, что стоило еще где-то поучиться или поработать для разнообразия, которое могло вас тоже чем-то обогатить?

— Я работаю на кафедре уже более 50 лет, а в институт пришла еще раньше, так что у меня здесь практически вся жизнь прошла, мне известен каждый сантиметр этого здания. Я — ученица 2-го Медицинского института, и это для меня очень важно. Многие, кто поступил со мной на кафедру факультетской терапии, которая, правда, тогда еще не носила имя А. И. Нестерова, по сей день здесь. Придя на кафедру ординатором, я прошла до профессора и заведующей, не перешагнув ни одного из этапов этого пути. Поэтому для меня эта кафедра с богатейшей историей всегда была и остается родной, а родные стены, безусловно, помогают. Начало моего руководства совпало с очень сложными 90-ми годами, когда было



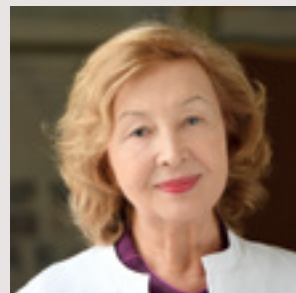


особенно трудно, но я пришла на любимую кафедру, это мое второе место рождения, это моя семья.

— *Поскольку вам были знакомы все достоинства и, может быть, слабые места в работе кафедры, что вы определили в качестве основной своей задачи?*

— Основной задачей, на мой взгляд, является воспитание молодых кадров. Пожилому составу кафедры мы оказывали самое большое уважение, как могли держались за них и старались как можно дольше продлить их работу в коллективе. В этом я видела очень важный момент преемственности поколений. Но ставка, конечно, делалась на воспитание молодых сотрудников. В 90-х годах я руководила студенческим кружком, и нынешний научный состав кафедры представлен как раз теми ребятами, которые тогда были на 3-4 курсах. Я сразу поставила перед собой задачу: выделить из числа участников научного кружка самых толковых ребят и целенаправленно готовить их для работы на

**Основной задачей, на мой взгляд, является воспитание молодых кадров. Пожилому составу кафедры мы оказывали самое большое уважение, как могли держались за них и старались как можно дольше продлить их работу в коллективе. В этом я видела очень важный момент преемственности поколений**



**Шостак  
Надежда  
Александровна**

заслуженный врач РФ,  
д. м. н., профессор

*Заведующая кафедрой факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова.*

*В 1967 году окончила 2-й МОЛГМИ имени Н. И. Пирогова (ныне РНИМУ им. Н. И. Пирогова).*

*С 1967 по 1969 год обучалась в клинической ординатуре, а с 1970 по 1973 год — в клинической аспирантуре на кафедре факультетской терапии по специальностям «терапия» и «ревматология».*

*С 1974 по 1976 год работала младшим научным сотрудником ПНИЛ «Ревматизм и болезни суставов» под руководством академика А. И. Нестерова.*

*С 1977 по 1986 год — ассистент, с 1986 года — доцент, с 1996 года — профессор кафедры, с 1998 года и по сей день — заведующая кафедрой факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета.*

*В 1995 году Н. А. Шостак защитила докторскую диссертацию по теме «Новые возможности диагностики и первичной профилактики ревматической лихорадки».*

*Научные интересы Надежды Александровны связаны с различными вопросами внутренних болезней: поражение сердца ишемического и неишемического генеза, в частности кардиоваскулярная патология при воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, кальцинированные пороки сердца, хронические артриты (ревматоидный, псориатический, реактивный, спондилоартрит и др.), остеоартроз, остеопороз, дорсопатии, ревматические пороки сердца, легочная гипертензия, тромбозы, соединительнотканная дисплазия, вопросы лечения ревматических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой патологии с помощью высокотехнологичных (инновационных) методов лечения.*

*Она автор более 300 научных печатных работ. Под ее руководством защищено 38 кандидатских и 5 докторских диссертаций по различным аспектам внутренней медицины. В 2017 году создана Университетская клиника терапии и ревматологии, в состав которой вошли кафедра факультетской терапии имени А. И. Нестерова, отделения Первой градской больницы, Московский городской ревматологический центр.*

*Н. А. Шостак — сопредседатель научного совета № 1 (внутренние болезни) РНИМУ им. Н. И. Пирогова, член президиума Ассоциации ревматологов России и Экспертного совета по ревматологии МЗ РФ, главный редактор научно-практического рецензируемого, включенного в перечень ВАК, журнала «Клиницист» и член редколлегии журналов «Научно-практическая ревматология», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», «Современная ревматология» и «Лечебное дело».*

кафедре. Но и тех, кто пришел к нам из других вузов, мы все равно воспитали в духе патриотизма ко 2-му Меду, к кафедре, и я всегда видела свое главное призвание в воспитании молодых.

— *Какие исследовательские работы у вас ведутся в настоящее время? Может быть, при взаимодействии с другими кафедрами?*

— Во все годы существования кафедры научно-исследовательское направление имело ревматологическую основу, но в сочетании с терапевтическими нозологиями. Мы как разрабатывали, так и продолжаем разрабатывать эти направления, по ним у нас готовятся кандидатские и докторские диссертации. Это и изучение кардиоваскулярного риска при ревматических заболеваниях, костно-мышечных потерь при воспалительных заболеваниях суставов, проблемы кальцинированного аортального стеноза и хронической ревматической болезни сердца, поражение легких при системных заболеваниях ткани. У нас совместно с генетической лабораторией нашего университета и нейрохирургическим отделением больницы активно ведутся исследования по изучению иммуногенетических и морфологических аспектов дегенеративной болезни межпозвонкового диска. Это редкая тема, и получится действительно уникальная работа! По теме легочной гипертензии мы сотрудничаем с кафедрой факультетской хирургии, где занимаются тромбоэмболиями легочных артерий. Совместно с дерматологами и генетиками у нас продолжаются работы по изучению формирования энтезофитов при псориатическом артрите. То есть исследовательская работа идет широким фронтом.

— *В 2009 году в рамках кафедры был создан научно-образовательный центр «Клинико-патогенетические механизмы неишемической кардиологии и ревматических заболеваний». Это стало каким-то новым этапом в вашей работе?*

— Это слишком громко сказано, просто кафедра расширилась и приобрела свою специфичность. Мы только возродили то, что было раньше. В 1969 году по инициативе академика Анатолия Иннокентьевича Нестерова была создана академгруппа по клинико-иммунологическому изучению ревматизма, ревматических пороков сердца и других ревматических заболеваний, которая получила название научно-исследовательской лаборатории «Ревматизм и болезни суставов». А в 2009 году она была реорганизована в научно-исследовательскую лабораторию ревматических заболеваний при нашей кафедре и вошла в состав научно-образовательного центра. Мы по-прежнему занимаемся кардиоваскулярной патологией при ревматических заболеваниях, иммуногенетическими и клиническими аспектами. Но основными для нашей кафедры всегда



**Ревматология — это росток терапии. Углубляясь в более узкую специфику, ревматолог должен прежде всего знать основную терапевтическую патологию. Мы придерживаемся мнения, что ревматолог должен быть очень хорошим терапевтом**

были кардиология, внутренние болезни и ревматология. И мы добились присвоения кафедре имени академика Анатолия Иннокентьевича Нестерова.

— История вашей кафедры на протяжении всего времени ее существования неразрывна с Первой градской больницей. Как бы вы охарактеризовали это сотрудничество?

— Важно, что все 110 лет истории кафедры прошли в одном месте — в Первой градской больнице. Я считаю большим достижением, что мы смогли выстроить такие отношения, когда кафедра стала необходимой столь серьезной многопрофильной больнице, и сейчас многие сотрудники Первой градской работают у нас. Мы очень дорожим помощью администрации больницы, главного врача, заведующих отделений, это трудно переоценить!

В 2017 году создана Университетская клиника терапии и ревматологии, в состав которой вошли кафедра факультетской терапии имени академика Анатолия Иннокентьевича Нестерова и отделения Первой градской: 1-е терапевтическое, 31-е ревматологическое, 65-е отделение Московского городского ревматологического центра. Это еще больше объединило сотрудников кафедры и врачей городских клиник, педагогические стены РНИМУ и практическое здравоохранение. Кафе-

дра способствует внедрению в клиническую практику инновационных технологий, прогрессивных методов диагностики и лечения, мы консультируем больных, чем очень помогаем врачам. Тем не менее наша главная задача — это обучение студентов, подготовка хороших врачей. И клиника, в свою очередь, помогает кафедре повысить качество обучения молодых специалистов, потому что, участвуя в образовательном процессе, работники практического здравоохранения могут поделиться своим опытом.

— Научно-практическая конференция «Нестеровские чтения» отвечает и научно-исследовательской, и образовательной задачам кафедры, а в этом году она еще и посвящена ее юбилею. Что особенного ждет участников VIII конференции?

— Прежде всего, будет проследиваться тема юбилея кафедры, и в связи с этим в научную программу мы включаем доклады по всем нашим последним достижениям, о которых я рассказывала. Охватим междисциплинарные вопросы ревматологии в общей терапевтической практике, инновационные технологии в лечении больных, разберем сложные клинические случаи. В прошлом году «Нестеровские чтения» собрали более 300, а в этом году мы ожидаем около 700 участников из России и стран ближнего зарубежья. Конференция проводится в рамках непрерывного медицинского образования по ревматологии и терапии.

Терапия и ревматология тесно взаимосвязаны. Анатолий Иннокентьевич Нестеров был терапевтом и всегда говорил, что интернисты видят больше разноплановых больных. Ревматология — это росток терапии. Углубляясь в более узкую специфику, ревматолог должен прежде всего знать основную терапевтическую патологию. Мы придерживаемся мнения, что ревматолог должен быть очень хорошим терапевтом.



ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Кафедра факультетской терапии  
им. акад. А.И. Нестерова

## VIII ЮБИЛЕЙНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

Посвященная 110-летию кафедры  
факультетской терапии  
им. академика А.И. Нестерова

«НЕСТЕРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

18-19 сентября 2020



www.medkongress.ru



# АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ: ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ СКВОЗЬ ПРИЗМУ НАУЧНЫХ ДОСТИЖЕНИЙ

Достижения фундаментальной медицины и взаимодействие клиницистов различных специальностей обеспечили значительный прорыв в понимании генетических, патофизиологических механизмов, а также в диагностике и лечении спондилоартритов — группы заболеваний, к которым относятся анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, реактивный артрит и др. В статье приводятся данные по некоторым новым направлениям в изучении патогенетических основ анкилозирующего спондилита, предлагаются принципы современного подхода к терапии заболевания

В своей статье известный российский клиницист-ревматолог Н. В. Бунчук [1] пишет: «В англоязычной ревматологической историографии давно и не без оснований считается, что первыми в клиническом описании анкилозирующего спондилита (АС) были ни А. Штрюмпель (1884), ни В. М. Бехтерев (1892) и ни П. Мари (1898), а девять английских врачей: В. Travers (1824), Р. М. Lions (1831), В. Brodie (1850), J. Paget (1877), С. Fagge (1879), Е. Bradford (1833), Н. Н. Glutton (1883) и N. Davis-Colley (1885)». В современных классификациях спондилоартритов (СПА) эпонимический термин «болезнь Штрюмпеля-Бехтерева-Мари» уже не используется, однако в отечественной литературе приоритет В. М. Бехтерева в описании АС подчеркивается до настоящего времени. В 1892 году профессор В. М. Бехтерев подробно описывает трех наблюдаемых больных с выражен-

ным искривлением позвоночника «кзади», болью в спине (поясница, грудной отдел), которая была настолько сильной, «что больной почти не мог ездить на извозчиках вследствие тряски», «голова кажется выдвинутой вперед и слегка опущенной», обращала «внимание поразительная неподвижность позвоночника...», пациент «производил впечатление человека, с упорством смотрящего на свои ноги...» [2]. И уже в те годы В. М. Бехтерев, наряду с классической картиной поздней стадии спондилита, выделил 2 важных феномена при развитии АС: наследственность и травматическое повреждение спины как триггер заболевания. Последующие этапы изучения болезни Бехтерева включали:

- / В 40-е годы XX века обсуждается вопрос: особый ли это вариант ревматоидного артрита или отдельная нозологическая форма? Серонегативность по ревматоидному фактору позволила окончательно выделить отдельное заболевание — анкилозирующий



**Шостак Надежда Александровна**

заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

спондилоартрит.

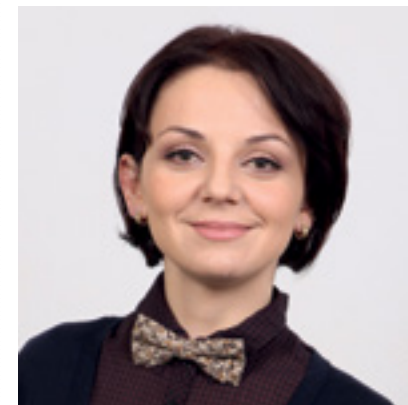
- / Необходимость создания диагностических критериев АС — первое рабочее совещание по этому вопросу было инициировано Национальным институтом здоровья США. За ним последовал второй симпозиум (Рим, 1960), организованный Советом международных медицинских научных организаций и Всемирной организацией здравоохранения, на котором были приняты первые критерии диагностики АС (Римские критерии АС, 1961) [4], позднее претерпевшие модификации [5, 6].
- / Обнаружение ассоциации заболевания с антигеном гистосовместимости — HLA-B27 [7, 8].
- / Описание концепции серонегативных спондилоартритов, создание международной группы



**Клименко Алеся Александровна**

к. м. н., врач-терапевт, ревматолог, доцент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

экспертов по АС, что вызвало настоящий прорыв в лечении заболевания (наступила эра генно-инженерной терапии в лечении АС) [9-12]. Достижения фундаментальной медицины и взаимодействие клиницистов различных специальностей в начале XXI века обусловили значительный прогресс в понимании генетических, патофизиологических механизмов, а также в диагностике и лечении спондилоартритов — группы заболеваний, к которым относятся анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, реактивный артрит (ReA) и др. Большое внимание уделено аксиальному спондилоартриту (аксСпА) как ранней дорентгенологической стадии анкилозирующего спондилита — заболеванию, которое появляется как патологический



**Правдюк Наталья Григорьевна**

к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

ответ тканей на иммунные и механические триггеры [13]. Несмотря на то что известны особенности АС как хронического, постепенно прогрессирующего воспалительного заболевания позвоночника, поражающего, главным образом, крестцово-подвздошные суставы, энтезы, суставы позвоночника, фиброзные кольца и связки позвоночника, постепенно приводящего к их анкилозированию и в ряде случаев сопровождающегося внескелетными проявлениями: поражением глаз (увеит), корня аорты (аортит) и почек (IgA-нефропатия), — подчеркивается поздняя его диагностика. До постановки диагноза АС пациенты нередко проходят длительное лечение по поводу «остеохондроза» (62%), реже — «реактивного артрита» (22% больных), «грыжи межпоз-



**Кондрашов Артем Александрович**

ассистент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва



вонковых дисков» (16%), «недифференцированного артрита» (5%) [14]. Как правило, проходит от 4 до 9 лет, когда устанавливается диагноз СпА и начинается таргетное лечение, но в этот период чаще всего уже имеются продвинутые рентгенологические изменения скелета.

**РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ В РАЗВИТИИ СПА**

В ряде исследований показано, что семейный анамнез АС или переднего увеита играет важную роль в выявлении случаев акСпА, поскольку это связано с носительством генетического маркера HLA-B27. Так, пациентов с хронической болью в спине (ХБС), подозреваемых на наличие акСпА из когорты SPACE (n=438) и когорты DESIR (n=647), опрашивали о наличии СпА у родственников 1-й или 2-й линии родства. Была оценена связь между семейным анамнезом, наличием HLA-B27, сакроилеитом по данным МРТ или рентгенографии, диагностикой акСпА и критериями Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) у пациентов с ХБС. Показано, что семейный анамнез РеА, воспалительных заболеваний кишечника или псориаза не способствует выявлению акСпА у пациентов с ХБС. Эти данные свидетельствуют о том, что широко используемое в ASAS определение «семейный анамнез» СпА требует пересмотра [15]. Известно, что АС связан с носительством антигена главного комплекса гистосовместимости HLA-B27, расположенного на коротком плече хромосомы 6p. HLA-B27 обнаруживается не менее чем у 90% больных АС, но его клиническая роль неоднозначна. Вклад HLA-B27 в наследуемость АС составляет всего ~20% [16]. В связи с прогрессом в исследованиях ассоциаций всего генома (GWAS) и других технологий

в последние годы были идентифицированы гены не-HLA-B27 и даже не-HLA. В настоящее время изучается влияние на предрасположенность к АС некоторых генов, находящихся вне главного комплекса гистосовместимости, например генов IL23R и ARTS1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase-1) [17]. Сегодня исследование генов и полиморфизмов, не относящихся к HLA-B27, выявило разницу в механизмах патогенеза заболеваний между различными этническими группами и сформировало новое направление в изучении патогенеза и лечения АС. Исследования М. А. Brown с соавт. по поиску геномных ассоциаций показали, что риск развития АС связан с определенными аллелями генов системы антиген-презентации (HLA, ERAP1/2), а также аллелями генов ряда рецепторов цитокинов, задействованных в воспалительных реакциях [18]. Известная выраженная ассоциация риска развития АС с определенными аллелями гена HLA-B и наличие протективных вариантов HLA-B в 1990 году стали основой гипотезы возникновения АС в результате распознавания Т-клетками собственного антигена организма в комплексе с молекулой HLA-B27 [19]. Однако недавние исследования клонального репертуара Т-клеток больных АС позволили определить группу клонов цитотоксических Т-лимфоцитов с высокомолекулярной структурой антигенраспознающей части Т-клеточного рецептора (ТКР), специфически обнаруживающихся в периферической крови и синовиальной жидкости пораженных суставов больных АС [20, 21]. В российском исследовании Е. А. Комеч и соавт. впервые изучен клональный состав фракции Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры активации HLA-DR и CD38, периферической крови пациента с анкилозирующим спондилитом

[22], в котором показано обогащение фракции малочисленными в общем репертуаре Т-клеток клонотипами и отсутствие выраженной олигоклональности субпопуляции на фоне активной стадии заболевания. В составе репертуара фракции обнаружен ряд клонотипов субпопуляций цитотоксических и хелперных Т-клеток, которые, вероятно, связаны с воспалительной реакцией при АС [22]. Дальнейшие изучения антигенной специфичности выявленных клонотипов являются перспективными в понимании развития заболевания и, возможно, в разработке специфических методов его лечения.

**ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D, СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ И АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ**

В публикациях последних лет большое внимание уделяется дефициту витамина D при различных ревматических заболеваниях. Однако на сегодняшний день данные противоречивы. Протекторная роль витамина D продемонстрирована в исследовании G. Cai с соавт., в котором получены данные о положительной корреляции между сывороточным уровнем концентрации 25(OH)D и тяжестью заболевания [23]. Однако в некоторых исследованиях показана и отрицательная корреляция между уровнем витамина D и активностью заболевания (BASDAI), скоростью оседания эритроцитов и уровнем С-реактивного белка. В обзоре рассматриваются 8 исследований типа «случай — контроль», средний уровень 25-гидроксивитамина D3 составлял  $22,8 \pm 14,1$  нг/мл у 555 пациентов с АС в сравнении с  $26,6 \pm 12,5$  нг/мл у 557 здоровых людей [24]. Новое направление в изучении развития и поддержания воспаления при АС — дисбаланс в микробиоте. R. E. Hammer с соавт. провели исследование на трансгенных линиях

мышей, позитивных по HLA-B27 [25]. Оказалось, что у особей, находившихся в среде, свободной от бактериальных инфекций, не развивалось воспаление кишечника и суставов, в то время как у других, находящихся в контакте с окружающей средой, формировалась классическая картина СпА с поражением кишечника, периферическим артритом, сакроилеитом, увеитом и псориазом. Микробиота кишечника, включая Lachnospiraceae, Veillonellaceae, Prevotellaceae, Porphyromonadaceae и Bacteroidaceae, отличается у пациентов с АС и здоровых людей [26]. Разница в составе микробиоты была также обнаружена между HLA-B27(+) и HLA-B27(–) братьев и сестер, что может свидетельствовать о влиянии генетического фона на состав кишечной микробиоты [27].

**ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ**

Классический терапевтический подход к ведению больных АС основан на комбинации немедикаментозных и медикаментозных методов лечения. Среди немедикаментозных методов первостепенное значение имеет обучение пациента и регулярная лечебная физкультура, желательна в форме групповых занятий. Основные цели лекарственной терапии — уменьшение (купирование) воспаления, улучшение самочувствия, повышение функциональных возможностей и замедление структурных повреждений [28]. К лекарственным средствам, используемым в лечении АС, относятся: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды и генно-инженерные биологические препараты. Болезнь-модифицирующие противовоспалительные препараты (метотрексат, сульфасалазин и др.) не продемонстрировали зна-

чимого результата в уменьшении скорости прогрессирования заболевания, поэтому их назначение не рекомендуется, кроме случаев наличия периферического артрита. АС — единственное ревматическое заболевание, при котором длительный прием НПВП патогенетически обоснован. НПВП являются препаратами первой линии при наличии боли и скованности у пациентов и должны быть назначены сразу после постановки диагноза. Выбор конкретного препарата основывается на знании уровня желудочно-кишечных и кардиоваскулярных побочных эффектов, а также на наличии доказательной базы по эффективности при АС. W. Asghar и F. Jamali изучили 2422 публикации, из них отобрали 19 обсервационных или рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных в период до апреля 2014 года и содержащих сведения о кардиальной или общей летальности (длительность приема препарата более 90 дней) и/или сосудистых/почечных осложнениях (любая длительность приема) на фоне применения мелоксикама [29]. Согласно данным 5 исследований, прием мелоксикама и напроксена в течение более чем 90 дней не ассоциировался с повышением риска кардиальных осложнений (диагностированная ишемическая болезнь сердца, остановка сердца, нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность), в то время как прием рофекоксиба и диклофенака сопровождался повышением кардиального риска. При анализе всех 19 исследований установлено, что прием мелоксикама ассоциируется с незначительным повышением совокупного риска (отношение шансов (ОШ): 1,14; доверительный интервал (ДИ): 1,04-1,25) в основном за счет сосудистого компонента (ОШ: 1,35; ДИ: 1,18-1,55) при отсутствии повышения кардиального (ОШ: 1,13; ДИ: 0,98-1,32)

или почечного риска (ОШ: 0,99; ДИ: 0,72-1,35). По сравнению с мелоксикамом, прием других НПВП приводит к дозозависимому повышению совокупного риска. Расположение препаратов по степени риска: рофекоксиб > индометацин > диклофенак > целекоксиб > напроксен > ибупрофен. На величину ОШ также оказывали влияние тип заболевания, используемый препарат сравнения, а также сочетанный прием ацетилсалициловой кислоты. Достаточно высокая клиническая эффективность продемонстрирована в долгосрочном 12-месячном исследовании Мовалиса® при АС. По своей терапевтической активности 15 мг Мовалиса® оказывало такое же действие, как и 20 мг пироксикама. Повышение дозы до 22,5 мг/сут. не сопровождалось нарастанием противовоспалительного и анальгетического эффекта этого препарата [30]. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) должна быть назначена/начата больному при персистирующей высокой активности АС, которая сохраняется несмотря на стандартную терапию НПВП. Также ГИБП могут быть назначены пациентам и с низкой активностью заболевания, но при наличии у них факторов неблагоприятного прогноза (рецидивирующий/хронический передний увеит, быстро прогрессирующий коксит). В настоящее время для лечения АС зарегистрировано пять ГИБП, блокирующих фактор некроза опухоли альфа (иФНО-α). Четыре из них представляют собой моноклональные антитела (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пегол) и один — растворимый рецептор ФНО-α (этанерцепт). Эффективность всех разрешенных иФНО-α практически одинакова в отношении основных клинических проявлений АС, таких как боль, скованность, периферические артриты и



энтезиты. При потере эффективности одного из ИФНО-α (вторичная неэффективность) рекомендовано назначать другой ИФНО-α или ингибиторы интерлейкина-17 (ИЛ-17), например секукинумаб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ научных достижений, проведенный за последние годы в отношении понимания патофизиологических механизмов СпА, демонстрирует многокомпонентное взаимодействие генетических и эпигенетических факторов, реализующихся через широкий спектр клинических проявлений различных фенотипов СпА. До сих пор остаются актуальными в лечении АС физическая реабилитация пациентов, поддержание мышечного каркаса позвоночника с целью избежать саркопенического синдрома. Понимание аксСпА как заболевания с патологическим ответом тканей на иммунные и механические триггеры создает основу для поиска новых направлений в лечении и контроле активности воспаления.

Литература

1. Бунчук Н.В. В. М. Бехтерев и история описания анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2001. № 4. С. 94–103.

2. Бехтерев В.М. Одеревенелость позвоночника с искривлением его, как особая форма заболевания. Врач. 1892. № 36. С. 899–903.

3. Khan M. Update on Spondyloarthropathie // Ann Intern Med. 2002. No. 136 (12). P. 896–907. doi:10.7326/0003-4819-136-12-200206180-00011.

4. Kellgren J.H., Jeffrey M.R., Ball J. The Epidemiology of Chronic Rheumatism. Vol. I. Oxford, Blackwell Scientific Publications. 1963. P. 326–327.

5. Bennett P.H., Wood P.H.N., editors. Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation. 1968. P. 314, 456.

6. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Modified New York criteria 1984 (Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria). Arthritis Rheum. 1984. No. 27 (4). P. 361–8.

7. Brewerton D.A., Caffrey M., Hart D.C.O., et al. Ankylosing spondylitis and HL-A 27 // The Lancet. 1972. No. 301 (7809). P. 904–7.

DOI:10.1016/S0140-6736(73)91360-3.

8. Schlosstein L., Terasaki P.I., Bluestone R., Pearson C.M. High association of an HL-A antigen W27 with ankylosing spondylitis // N Engl J Med. 1973. No. 288 (14). P. 704–6. DOI:10.1056/NEJM197304052881403.

9. Moll J.M., Haslock I., Macrae I.F., Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter’s disease, the intestinal arthropathies, and Behcet syndrome // Medicine (Baltimore). 1974. No. 53 (5). P. 343–64. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/00005792-197409000-00002.

10. Braun J., Pham T., Sieper J., et al. ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of antitumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis // Ann Rheum Dis. 2003. No. 62 (9). P. 817–24. DOI: 10.1136/ard.62.9.817.

11. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X., et al. The assessment of spondyloarthritis international society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis // Ann Rheum Dis. 2009. No. 68. Suppl. 2: ii1–44. DOI: 10.1136/ard.2008.104018.

12. Braun J., van den Berg R., Baraliakos X., et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis // Ann Rheum Dis. 2011. No. 70 (6). P. 896–904. DOI:10.1136/ard.2011.151027.

13. Cambre I., Gaublomme D., Burssens A., et al. Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis // Nat Commun. 2018. No. 9 (1). P. 4613. DOI: 10.1038/s41467-018-06933-4.

14. Волнухин Е.В., Галушко Е.А., Бочкова А.Г. и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012. № 51 (2). С. 44–9.

15. Ez-Zaitouni Z., Hilkens A., Gossec L., et al. Is the current ASAS expert definition of a positive family history useful in identifying axial spondyloarthritis? Results from the SPACE and DESIR cohorts // Arthritis Res Ther. 2017. No. 19 (1). P. 118. DOI: 10.1186/s13075-017-1335-8.

16. Breban M., Said-Nahal R., Hugot J.P., Miceli-Richard C. Familial and genetic aspects of spondyloarthropathy // Rheum Dis Clin North Am. 2003. No. 29 (3). P. 575–94. DOI: 10.1016/s0889-857x(03)00029-2.

17. Burton P.R., Clayton D.G., Cardon L.R. et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. Wellcome Trust Case Control Consortium; Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC) // Nat Genet. 2007. No. 39 (11). P. 1329–37. DOI: 10.1038/ng.2007.17.

18. Brown M.A., Kenna T., Wordsworth B.P. Genetics of ankylosing spondylitis — insights into pathogenesis // Nat Rev Rheumatol. 2016 Feb. No. 12 (2). P. 81–91. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.133.

19. Benjamin R., Parham P. Guilt by association: HLA-B27 and ankylosing spondylitis // Immunol Today. 1990 Apr. No. 11 (4). P. 137–42.

20. Faham M., Carlton V., Moorhead M., Zheng J., Klinger M., Pepin F., et al. Discovery of T-Cell Receptor Beta Motifs Specific to HLA-B27(+) Ankylosing Spondylitis by Deep Repertoire Sequence Analysis // Arthritis Rheumatol. 2017 Apr. No. 69 (4). P. 774–84. DOI: 10.1002/art.40028.

21. Komech E.A., Pogorelyy M.V., Egorov E.S., Britanova O.V., Rebrikov D.V., Bochkova A.G., et al. CD8+ T cells with characteristic TCR beta motif are detected in blood and expanded in synovial fluid of ankylosing spondylitis patients // Rheumatology (Oxford). 2018. No. 57 (6). P. 1097–1104. doi: 10.1093/rheumatology/kex517.

22. Комеч Е.А., Лебедев Ю.Б., Кошенкова А.В., Сырко Д.С., Мусаткина Е.А., Лукьянов С.А., Чудаков Д.М., Звягин И.В. Исследование клонального репертуара фракции активированных Т-лимфоцитов у пациента с анкилозирующим спондилитом. Вестник РГМУ. 2018. № 1. С. 65–73.

23. Cai G., Wang L., Fan D., et al. Vitamin D in ankylosing spondylitis: review and meta-analysis // Clin Chim Acta. 2015. No. 438. P. 316–22. DOI: 10.1016/j.cca.2014.08.040.

24. Pokhai G.G., Bandagi S., Abrudescu A. Vitamin D levels in ankylosing spondylitis: does deficiency correspond to disease activity? // Rev Bras Reumatol. 2014. No. 54 (4). P. 330–4. DOI: 10.1016/j.rbr.2014.03.027.

25. Hammer R.E., Maika S.D., Richardson J.A., et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders // Cell. 1990. No. 63 (5). P. 1099–112. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90512-D.

26. Costello M.E., Ciccio F., Willner D., et al. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis // Arthritis Rheumatol. 2015. No. 67 (3). P. 686–91. DOI: 10.1002/art.38967.

27. Breban M., Tap J., Leboime A., et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis // Ann Rheum Dis. 2017. No. 76 (9). P. 1614–22. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-211064.

28. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М. 2018.

29. Asghar W., Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review // Inflammopharmacology. 2015. No. 23 (1). P. 1–16. DOI: 10.1007/s10787-014-0225-9.

30. Dougados M., Guerguen A., Nakasche J.P., et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of the clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial // Rheumatology (Oxford). 1999. No. 38. P. 235–44.



МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Двойной удар против боли и воспаления

Благодаря фокусному воздействию на ключевые этапы воспалительного каскада:<sup>1,2</sup>



Продemonстрировано преимущественное подавление Циклооксигеназы-2



Продemonстрировано окончательное подавление синтеза основного медиатора воспаления Простагландина E<sub>2</sub>



Boehringer Ingelheim

ООО «Берингер Ингельхайм»  
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3  
телефон +7 (495) 544-50-44  
www.boehringer-ingelheim.com

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата МОВАЛИС®  
МНН: мелоксикам. Лекарственная форма: таблетки (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения (П N014482/01). Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. Показания к применению: остеоартрит (артроз); дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. Противопоказания: гиперчувствительность; сочетание БА, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью НПВП; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки; воспалительные заболевания кишечника; тяжелая почечная, печеночная и сердечная недостаточность; активное заболевание печени (р-р для в/м введения); гиперкалиемия; прогрессирующее заболевание почек; активное ЖК-кровотечение; недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения; заболевания свертывающей системы крови; тяжелые неконтролируемые СС-заболевания; беременность; грудное вскармливание; непереносимость галактозы (таблетки); не рекомендуется: таблетки – детям до 12 лет, раствор для в/м введения – до 18 лет; сопутствующая терапия антикоагулянтами (р-р для в/м введения). С осторожностью: заболевания ЖКТ в анамнезе; сердечная недостаточность; пожилой возраст; почечная недостаточность; ИБС; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты, пероральные ГК, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; заболевания периферических артерий; одновременный прием других НПВП; одновременный прием метотрексата в дозировке более 15 мг/неделя; длительное использование НПВП; курение; алкоголизм. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 15 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг. Побочное действие: анемия; изменения числа клеток крови; реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; спутанность сознания; дезориентация; вертиго; конъюнктивит; нарушения зрения; шум в ушах; боль в животе; диспепсия; желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; гастродуоденальные язвы; колит; эзофагит; перфорация ЖКТ; транзиторные изменения показателей функции печени; гепатит; зуд; кожная сыпь; фотосенсибилизация; бронхиальная астма с аллергией к НПВП; повышение АД; сердцебиение; изменения показателей функции почек; нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи; ОПН; поздняя овуляция; бесплодие у женщин; периферические отеки; нефрит; почечный меулярный некроз; нефротический синдром. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения. PC-RU-100423, ноябрь, 2019

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159–168.  
2. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. IUBMB Life. 2014 Dec;66(12):803–811.

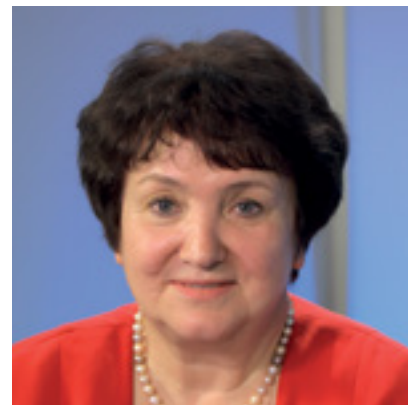


# КАЛЬЦИНИРОВАННЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

**Кальцинированный аортальный стеноз (КАС) — самое частое органическое поражение клапанов сердца, встречающееся в кардиологической практике, на него приходится около 25% всех клапанных пороков сердца. Несмотря на широкую распространенность заболевания, наши знания о КАС остаются ограниченными**

Современные мировые демографические тенденции демонстрируют рост продолжительности жизни, что ведет к увеличению количества людей старшего возраста, доля которых в составе населения России превышает 20%. Поэтому особый интерес клиницистов вызывают заболевания, развивающиеся в пожилом возрасте, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь, поражения клапанного аппарата сердца. С возрастом частота встречаемости кальцинированного аортального стеноза в общей популяции неуклонно повышается с 3%-4% у людей старше 65 лет до 7%-8% у лиц старше 80 лет. При этом КАС является причиной развития острого коронарного синдрома в 5% и хронической сердечной недостаточности (ХСН) — в 29% случаев, соответственно. История изучения аортального стеноза насчитывает более 300 лет:

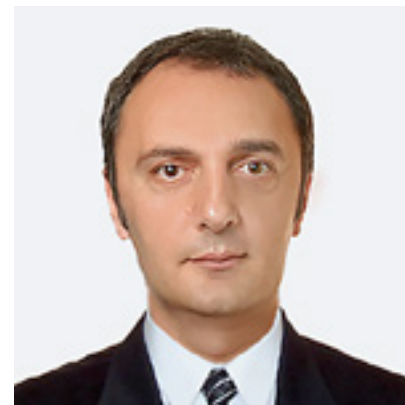
A. Bonnet при описании трупа парижского портного, умершего внезапно, отметил изолированное поражение и чрезвычайную костную плотность створок аортального клапана. В 1863 году R. Virchow обнаружил в створках кальцинированного клапана аорты костную ткань с участками микропереломов и функционирующим костным мозгом. Он впервые обозначил данный процесс как оссификацию, отграничив его от типичного кальциноза, возникающего в ответ на проникновение инородного тела. В 1904 году J. G. Mönckeberg при описании массивной петрификации клапанов аорты у пациентов старческого возраста выдвинул теорию «износа» как причину поражения клапанов и ввел термин «сенильная дегенерация». Следующей вехой в изучении кальцинированного аортального стеноза были ретроспективные работы под руководством W. S. Roberts, в которых исследована распространенность аортального стеноза и при сопоставлении с патомор-



**Карпова  
Нина  
Юрьевна**

д. м. н., профессор, кафедра факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

фологическими исследованиями описана клиническая картина заболевания, в том числе классическая триада симптомов. Еще через 30 лет, совпавших с бурным развитием кардиохирургии, была разработана теория эктопической кальцификации, описавшая рецидивирующую воспалительную оссификацию, происходящую на фоне конституциональной и функциональной модификации клеток клапанов сердца (E. R. Mohler, L. L. Demer, C. Giachelli, K. D. O'Brien). В последние годы при анализе морфологических особенностей аортального клапана у пациентов с аортальным стенозом после протезирования аортального клапана отмечено значительное уменьшение частоты воспалительных (постревматических) поражений, в то же время частота развития КАС (так



**Рашид  
Михаил  
Акрамович**

к. м. н., врач-терапевт ГКБ № 55, Москва

называемой атеросклеротической формы заболевания) увеличилась в 1,5 раза, преимущественно в группе лиц пожилого возраста. Наряду с широкой распространенностью КАС, для него характерны:

- / поздняя обращаемость пациентов (как правило, при появлении симптомов ХСН);
- / трудности в диагностике вследствие неспецифичности симптомов, неоднозначности инструментальных критериев и наличия ассоциированных заболеваний;
- / отсутствие эффективного консервативного лечения;
- / высокая летальность symptomatic patients (15-30% в год);
- / существенный положительный эффект оперативного лечения даже в пожилом возрасте.

Классические клинические симптомы аортального стеноза: стенокардия, обмороки и одышка. Появление стенокардии связано с превышением потребности миокарда в кислороде над возможностью его доставки. Повышенная потребность, в свою очередь, обусловлена гипертрофией миокарда левого желудочка, увеличением систолического напряжения стенки, удлинением систолы. Уменьшение доставки кислорода и снижение коронарного резерва зависят от малой плотности капилляров на единицу массы увеличенного миокарда, компрессии субэндокардиально расположенных коронарных сосудов, укорочения диастолы. Благодаря внедрению новых методов кардиовизуализации выявлен другой механизм возникновения стенокардии при КАС — «реверсный» ток крови из коронарных артерий в аорту во время систолы желудочков. Вторым по частоте клиническим симптомом аортального стеноза являются синкопальные состояния. При КАС потери сознания могут быть вызваны:

- / во время физической нагрузки — несоответствием ударного объ-

ема повышенной потребности в кровотоке (синдром малого фиксированного выброса);

- / после нагрузки (рефлекс Бецольда-Яриша) — активацией безмиелиновых волокон миокарда в ответ на увеличение систолического давления в левом желудочке (ЛЖ), приводящее к перевозбуждению барорецепторов ЛЖ с последующей брадикардией и гипотонией;
- / в покое — нарушениями ритма и проводимости.

При КАС клиническая картина синкопальных состояний во многом обусловлена возрастными изменениями центральной нервной системы (ЦНС), нередко эквивалентом синкопе являются головокружения или приступы необъяснимой слабости. Одышка — часто первый и единственный клинический симптом КАС. Причина левожелудочковой недостаточности в таких случаях — диастолическая дисфункция вследствие повышения жесткости миокарда левого желудочка, обусловленная неоднородной избыточной гипертрофией ЛЖ, а также накоплением коллагена и изменением его поперечной исчерченности. Описаны два варианта одышки при КАС:

- / пароксизмальная ночная одышка вследствие снижения симпатического и повышения парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, вызванная кальцинозом проводящей системы и снижением с возрастом количества пейсмекерных клеток;
- / приступы кардиальной астмы / альвеолярного отека легких, возникающие внезапно, чаще ночью, без других проявлений хронической сердечной недостаточности из-за неуточненных нейрогуморальных механизмов.

Нарушения ритма отражают общие функциональные и электрофизиологические особенности миокарда. При КАС они встречаются чаще за счет наличия дополнительного



патофизиологического механизма, заключающегося в индукции фибробластами механоэлектрической обратной связи.

Особенности эмболических осложнений при КАС: наличие микроэмболий; их высокая частота (65-75%), но низкая клиническая проявляемость, вследствие чего они диагностируются редко. Наиболее часто они возникают при механических манипуляциях на клапанах сердца. Редкое, но специфичное для КАС осложнение — синдром Heyde, заключающийся в рецидивирующих кишечных кровотечениях, обусловленных ангиодисплазией подслизистого слоя тонкого кишечника. После проведения протезирования аортального клапана кровотечения бесследно исчезают.

Своевременное выявление симптомов — краеугольный камень в ведении пациентов с КАС, т. к. заболевание существенно ухудшает качество жизни и снижает ее продолжительность (при стенокардии до 5, обмороках — до 3 и ХСН — до 2-х лет), а также является абсолютным показанием для направления больного к кардиохирургу.

В 2002 году в РНИМУ им. Н. И. Пирогова на кафедре факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова под руководством профессора Н. А. Шостак была создана группа по изучению КАС (Н. Ю. Карпова, М. А. Рашид, Д. А. Пискунов, М. Е. Ядров, А. Ю. Быкова, Т. В. Казакова и др.).

В ходе проведенных исследований авторами была выявлена высокая частота нераспознанных пороков сердца, что обусловлено как недооценкой распространенности данного заболевания, так и наличием ассоциированных клинических состояний: артериальной гипертензии (89%), хронических форм ИБС, нарушений ритма и проводимости и т. д. Низкий процент амбулаторной диагностики КАС мог быть обусловлен также и ау-

скультативными особенностями систолического шума в проекции аортального клапана (ключевого объективного признака аортального стеноза). Учитывая преимущественное поражение фиброзного кольца и длительную сохранную подвижность створок аортального клапана, шум имел мягкий, дующий характер («крик чайки»), преобладал его низкочастотный компонент, что обеспечивало преимущественное проведение, а нередко и аускультативный максимум шума на верхушке сердца (симптом Галавердена). Этот симптом послужил причиной избыточной диагностики митральной регургитации и способствовал неверной трактовке шума в рамках ХСН и/или ИБС.

В исследованиях группы также было отмечено, что только часть пациентов (21%) имела ревматическую этиологию стеноза, тогда как у большинства больных порок развился в пожилом возрасте.

Нами были описаны и особенности клинической картины пациентов с КАС: высокая распространенность атипичного болевого синдрома сердца (57%), высокая частота головокружений и приступов необъяснимой слабости, отрицательная динамика показателей частотного спектра вариабельности сердечного ритма, отражающая дисбаланс вегетативных влияний на сердце. Среди показателей системы свертывания крови наиболее значимыми оказались вязкость плазмы и концентрация фактора фон Виллебранда.

Выявленная в серии патоморфологических образцов костная ткань в толще аортальных клапанов при КАС (как в наших исследованиях, так и в зарубежных работах) обусловила необходимость детального изучения кальциевого и костного обмена в этой группе пациентов. Впервые в нашей стране у больных КАС в 70% случаев были установлены нарушения минеральной

плотности костной ткани, высокий уровень недостаточности витамина D в указанной популяции, а также повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в 35% случаев. Увеличение выраженности кальциноза клапана аорты (по данным 2Д ЭхоКГ) сопровождалось планомерным снижением концентрации общего кальция, остеокальцина, витамина D и нарастанием содержания щелочной фосфатазы и ПТГ. Выявленные особенности указывают на активный характер изменений кальциевого обмена у больных аортальным стенозом и позволяют считать кальцификацию аортального клапана одной из причин повышения ПТГ в пожилом возрасте.

Кроме костной системы, указанные параметры оказывали влияние на состояние сердечно-сосудистой системы, в частности на показатели внутрисердечной гемодинамики. Так, повышение уровня щелочной фосфатазы и витамина D достоверно ассоциировалось со снижением способности миокарда левого желудочка к концентрическому ремоделированию, а высокие концентрации ПТГ — с усугублением гипертрофии ЛЖ, снижением показателей систолической и диастолической функций, увеличением частоты митральной регургитации и расширением размеров левого предсердия. Тем самым была описана взаимосвязь кардиоваскулярных нарушений с системным метаболизмом кальция при КАС.

Все вышесказанное позволило описать особенности кальцификации у больных с аортальным стенозом в пожилом возрасте: ее активный характер, высокую встречаемость нарушений минеральной плотности костной ткани с облигатным поражением поясничного отдела позвоночника (включающего признаки как сенильного, так и постменопаузального остеопороза), влияние изменений кальциевого

## Снижение уровня Lp(a) или окисленных липопротеидов, а также прицельное ингибирование сигнального пути (LPA1/RhoA/NF-kb) методом использования моноклональных антител (алирокумаба или эволокумаба) — привлекательная перспектива предотвращения развития КАС

обмена на состояние внутрисердечной гемодинамики.

Несмотря на широкую распространенность заболевания, наши знания о КАС остаются ограниченными. В начале 2000-х годов С. Otto с соавт. в ходе проведения широкомасштабных эхокардиографических исследований описал феномен «аортального склероза» как наличие в пожилом возрасте центральных очагов утолщения и уплотнения створок аортального клапана без вовлечения комиссур и/или признаков обструкции выходного тракта левого желудочка сердца. Клиническая значимость находки, обнаруженной в ходе краткосрочных наблюдений, заключалась в повышении частоты сердечно-сосудистых событий и летальных исходов в указанной группе пациентов. В масштабных исследованиях EuroHeart Survey и др. при анализе различных подгрупп пациентов в категории аортального склероза была продемонстрирована большая частота развития аортального стеноза, чем в общей популяции.

В наших работах (Н. А. Шостак, Н. Ю. Карпова, М. А. Рашид и др.) аортальный склероз описан как своеобразный кардиальный фенотип, включающий максимальное количество атеросклеротических факторов риска, а также предшественников будущего кальциноза клапанов. Лишь спустя 7 лет, в алгоритмах Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов по ведению пациентов с клапанными пороками сердца (2014 г.), аортальный склероз занял место стадии А как предшественник заболевания (AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. 2014).

В современной научной медицинской литературе КАС принято описывать в рамках «кальцинирующей болезни клапана аорты» (Calcific Aortic Valve Disease, CAVD). Заболевание охватывает все составляющие компоненты створок клапана аорты (внеклеточный матрикс, эндотелиальные и интерстициальные клетки), а также резидентные и циркулирующие иммунные клетки.

В ходе патологического процесса развивается воспаление, ангиогенез и отложение липидов на фоне «остеогенного ремоделирования» костного матрикса при дополнительном воздействии классических факторов риска (пожилой возраст, мужской пол, врожденные пороки развития клапанов, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение и дислипидемия). Попытки изолированного воздействия на упомянутые факторы приводят к улучшению функционального статуса пациентов, но не имеют влияния на развитие и прогрессирование аортального порока. Научный поиск в рамках концепции «трех V» (valve, ventricle, vasculature) — клапан аорты, левый желудочек сердца и сосудистое русло — является наиболее перспективным подходом на разных уровнях научных исследований.

Повреждение эндотелия с последующим накоплением липидов, индукцией цитокинов с началом минерализации — морфологический маркер ранних стадий КАС. Ключевым фактором на данном этапе является липопротеин (a) (Lp[a]), который состоит из малой частицы липопротеидов низкой плотности, ковалентно связанной с аполипипопротеином B100, что делает Lp(a) неподверженным влиянию статинов. В то же время именно Lp(a) индуцирует трансформацию интерстициальных клеток через ферментный сигнальный путь LPA1/RhoA/NF-kb, с одной стороны, и минерализацию матрикса через экспрессию гена BMP2, с другой. Снижение уровня Lp(a) или окисленных липопротеидов, а также прицельное ингибирование сигнального пути (LPA1/RhoA/NF-kb) методом использования моноклональных антител (алирокумаба или эволокумаба) — привлекательная перспектива предотвращения развития КАС.



Воспаление возникает после повреждения эндотелия и отложения липидов. Гистологически эти клетки представлены макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, располагающимися в окружении остеобластоподобных клеток и первичных узелков кальцификации. Данные позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) выявили повышенный захват поврежденными створками клапанов 18-Фтордезоксиглюкозы (18F-FDG) на стадиях аортального склероза и стеноза. Под влиянием окисленных липопротеидов иммунные клетки начинают секретировать провоспалительные цитокины (ИЛ-2, ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , ИЛ-6, матриксную металлопротеиназу), которые стимулируют интерстициальные клетки, ремоделирование матрикса, экспрессию остеогенных генов. Однако остается неясным, почему макрофаги не способны резорбировать узелки кальцификации или избыточные воспалительные клетки? На настоящий момент ингибирование воспаления остается желательной, но недостижимой целью при КАС.

Кальцификация в естественных условиях (in vivo) ингибируется клетками эндотелия клапанов благодаря синтезу оксида азота, который подавляет остеогенную трансформацию клеток интерстиция. Под влиянием неизвестных повреждающих факторов (по-видимому, окисленных липопротеидов и/или TNF- $\alpha$ ) работа синтетазы оксида азота разобщается, что приводит к избыточной продукции супероксида, возникновению окислительного стресса с последующим лавинообразным кальцинозом. Как оказалось, функционирование синтетазы оксида азота и клеток эндотелия в целом находится под влиянием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). При снижении уровня оксида азота уровни ДПП-4 увеличиваются и

блокируют каскад реакций IGF-1, что способствует кальцификации. Защитную роль также оказывает экспрессия на поверхности клеток эндотелия — трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), который, перенося транскрипционный фактор Sox9 внутрь ядра интерстициальных клеток, препятствует образованию кальцинирующих узелков. Таким образом, на ранних стадиях формирования КАС становится оправданным использование статинов (для усиления выработки оксида азота эндотелием) или ингибиторов ДПП-4 (хорошо зарекомендовавших себя в качестве пероральных сахароснижающих препаратов).

Модификация остеогенного потенциала интерстициальных клеток — самая перспективная возможность затормозить прогрессирование уже сформированного аортального стеноза. В норме после формирования сердца интерстициальные клетки находятся в «спящем» состоянии. Однако под влиянием вышеописанных стимулов они активируются, дифференцируются в остеобластоподобные клетки с избыточной экспрессией типичных «костных» генов, включающих Runx2, щелочную фосфатазу, остеопонтин, остеокальцин и т. п. Множество клеточных и молекулярных механизмов участвуют в этом процессе. Ингибирование экспрессии костных генов и формирование кальцинирующих узелков целевым подавлением генов Alk3, рецептора 1A костного морфогенетического белка позволит подавить кальцификацию на выраженных стадиях патологического процесса. Отдельные работы на «нокаутированных» мышцах с использованием целококсига (преимущественного ингибитора COX2) для подавления синтеза простагландинов (участников сигнального пути Notch1) дают обнадеживающие результаты. Попытки ингибировать другой

сигнальный путь (лиганды Wnt5b и Wnt11), стимулирующий дифференцировку интерстициальных клеток, апоптоз и отложение кристаллов гидроксиапатита, проходят этап эксперимента. Несмотря на кажущуюся доступность процесса благодаря наличию клеточных линий интерстиция в лабораторных условиях, практическое его использование крайне затруднено вследствие выраженной изначально гетерогенности клеток и невозможности предсказать их поведение при пересадке в ткань организма человека.

В последующих работах, посвященных КАС, ученые, видимо, попытаются совместить результаты молекулярно-генетических исследований с клиническими симптомами заболевания, показателями внутрисердечной гемодинамики, результатами оперативных вмешательств. Полученные результаты расширят наши знания о заболевании, позволят регулировать этапы патогенеза, предложат эффективные методы фармакологической коррекции, что в конечном итоге улучшит качество и продолжительность жизни пациентов.

□



ВСЕРОССИЙСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ  
КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

# Боткинские Чтения

29-30/04/2020

Отель «Краун Плаза Аэропорт»  
(Санкт-Петербург, Стартовая ул., 6А)

Количество  
участников: 800

ФОРМЫ УЧАСТИЯ:

- Устное сообщение (доклад)
- Публикация тезисов (очное и заочное участие);
- Постерная (стендовая) сессия;
- Второй Всероссийский терапевтический научный конкурс молодых ученых имени С.П. Боткина;
- Личное участие в качестве делегата.

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Проблемы коморбидности и междисциплинарное взаимодействие при лечении больных терапевтического профиля
- Актуальные проблемы кардиологии в практике врача-терапевта
- Современные достижения диагностики и лечения заболеваний органов дыхания
- Инновационные методы диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения
- Междисциплинарное взаимодействие терапевта и эндокринолога
- Ревматологические заболевания в реальной клинической практике
- Коморбидность в клинике внутренних болезней: терапевт, кардиолог, нефролог
- Современные возможности лучевой диагностики в клинике внутренних болезней

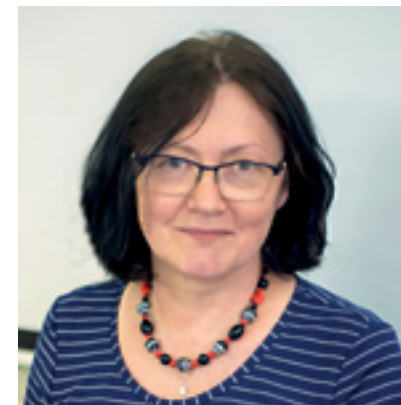
- Инновационные методы исследований в лабораторной и морфологической диагностике
- Проблемы боли в клинике внутренних болезней: терапевт, ревматолог, невролог
- Вопросы организации и проведения вакцинопрофилактики
- Аллергология в практике врача-терапевта. Клиническая иммунология: пути совершенствования диагностики аутоиммунных и аутоаллергических заболеваний
- Современные представления о диагностике и лечении остеопороза
- Роль пациентских организаций в оказании медицинской помощи терапевтическим больным
- Юридические аспекты в деятельности ЛПУ РФ

Прием тезисов \_\_\_\_\_ ДО 16 МАРТА 2020 Г.  
Постерная (стендовая) сессия \_\_\_\_\_ ДО 16 МАРТА 2020 Г.  
Второй Всероссийский терапевтический  
научный конкурс молодых ученых  
имени С.П. Боткина \_\_\_\_\_ ДО 16 МАРТА 2020 Г.  
Гарантированное бронирование  
и оплата проживания в отеле \_\_\_\_\_ ДО 16 МАРТА 2020 Г.



# ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ — ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ

Инфекционный эндокардит — заболевание с высокой летальностью, представляющее большую трудность на пути постановки диагноза. По оценке экспертов Европейского общества кардиологов, ранняя диагностика и быстрое начало терапии соответствующими антибиотиками имеют решающее значение для улучшения прогноза лечения. Основой ранней диагностики инфекционного эндокардита остается своевременное клиническое подозрение при условии доступности эффективных визуализирующих и бактериологических исследований



*Чипигина  
Наталья  
Семеновна*

к. м. н., доцент,  
врач высшей категории,  
доцент кафедры  
факультетской терапии  
им. академика  
А. И. Нестерова  
лечебного факультета  
ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н. И. Пирогова,  
Москва

Основы современных представлений об инфекционном эндокардите (ИЭ) были заложены еще в 80-х годах XIX века: в России — в работах профессора Московского университета, заведующего факультетской клиникой Московских высших женских курсов А. П. Лангового (1884–1885), и в трудах представившего первое всеобъемлющее описание инфекционного эндокардита на английском языке профессора Вильяма Ослера (William Osler, 1885). Современный ИЭ отличается от описанного классиками, однако его характеристика, данная Вильямом Ослером в знаменитой Галстонианской лекции в 1885 году, остается актуальной: «Few diseases present greater difficulties in the way of diagnosis than malignant endocarditis...» («Не многие заболевания представляют большую трудность на пути постановки диагноза, чем злокачественный эндокардит...») [Murdoch D.R., et al., 2009]. По данным Росстата, в Российской Федерации ежегодно регистрируется около 5–8 тысяч случаев ИЭ, в 2010–2017 годах в стационарах находилось 48760 пациентов с диагнозом ИЭ, из которых 10588 умерли в больнице (летальность 21,71%), из них в Москве, соответственно, — 5545 и 1833 (летальность 33,06%); частота диагностических ошибок при инфекционном эндокардите в стационарах РФ в 2012–2014 гг. составляла 23,5–26,4% [Тюрин В.П., 2015; Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Писарюк А.С. и соавт., 2018]. В последние двадцать лет стандартизованная по возрасту частота госпитализаций больных ИЭ в США растет на 2,4% в год [Bor D.H., et al., 2013]. Через 130 лет, несмотря на технический прогресс, ИЭ остается в категории заболеваний «с трудным диагнозом», высокой летальностью и ростом заболеваемости. Без соответствующей терапии антибиотиками ИЭ характеризуется 100% летальностью. По разным данным, в последние десятиле-



тия у 5,2–30,2% больных это заболевание выявляют только при аутопсии [Брусина Е.Б., 2000; Резник И.И., 2002; Тюрин В.П., 2012]. По нашим наблюдениям, из 431 последовательного случая ИЭ 38 (9%) не были диагностированы прижизненно, в том числе 18,7% случаев ИЭ — у пожилых больных, 8% — ИЭ, не связанного с наркоманией, у пациентов моложе 65 лет и 3,3% — ИЭ наркоманов. Сходные оценки — 12–14,8% прижизненно не диагностированного ИЭ — приводятся в современных крупных регистрах больных, в том числе в Европе (Euro Heart Survey, 2013). При сопоставлении клинических и патологоанатомических диагнозов в двух университетских клиниках Германии ИЭ был одним из трех заболеваний наиболее часто не диагностируемых прижизненно [Erlmeier F., Weichert W., Knüchel R., Andruszkow J., 2017]. Влияние сроков диагностики на прогноз ИЭ оценивается неоднозначно. Так, с одной стороны, по данным Y. N'Guyen, et al. (2017), летальность при ИЭ, диагностируемом ранее 1 месяца, была выше, чем при ИЭ, диагностируемом позднее (25,1% и 16,1%, соответственно). Это может быть обусловлено более ранней диагностикой острых случаев ИЭ с быстрым формированием клапанной патологии, более высокой частотой тромбоэмболических осложнений и более серьезным прогнозом, как в случаях, вызванных Staph. aureus (относительная вероятность ранней диагностики 3,7), рассмотренных в этом исследовании. С другой стороны, по наблюдениям В. П. Тюрина (2012), наиболее высокой была летальность в случаях ИЭ, диагностированных позднее 3 месяцев от появления симптомов, а поздний диагноз является независимым фактором риска неблагоприятного прогноза (относительный риск 2,1). В случаях ИЭ, не выявленных

при поступлении в стационар и диагностированных лишь позднее, риск неблагоприятного исхода был в 2 раза выше, чем при ИЭ, диагностированном сразу [Naderi H.R., Sheybani F., Erfani S.S., 2018]. По оценке экспертов Европейского общества кардиологов (2015), ранняя диагностика и быстрое начало терапии соответствующими антибиотиками имеют решающее значение для улучшения прогноза ИЭ. Сроки диагностики ИЭ зависят от клинических проявлений заболевания, его этиологии и характеристик пациента. Несмотря на доступность эхокардиографических (ЭхоКГ) и бактериологических исследований в развитых странах, поздняя диагностика ИЭ остается нередкой: в опубликованном во Франции в 2017 году многоцентровом исследовании диагноз установили позднее 1 месяца от появления первых симптомов у 25% из 486 больных ИЭ [N'Guyen Y., et al., 2017]. Инфекционный эндокардит был заподозрен при первом обращении к врачу только у 12% пациентов, наблюдавшихся в университетской клинике в Кобе (Япония) [Fukuchi T., Iwata K., Ohji G., 2014]. Исследования показывают, что около 25% больных ИЭ госпитализируют позднее 1 месяца после появления симптомов, что связывают с полиморфностью клинической картины дебютов ИЭ и отсутствием патогномичных симптомов [Celik M., Yuksel U.C.,

Yalcinkaya E., et al., 2013; Harky A., Garner M., Pora M., Shipolini A., 2017]. По данным Н. R. Naderi, et al. (2018), диагноз не был установлен к моменту госпитализации у 54,2% больных ИЭ; по нашим наблюдениям, на этом этапе ИЭ не заподозрен у 79% пациентов. Поздний диагноз ИЭ у 48–65% больных ассоциирован с ошибочным применением антибиотиков в малых дозах, в том числе бактериостатиков с временным снижением температуры; наблюдаются случаи ошибочного применения глюкокортикостероидов, маскирующих проявления системного воспаления и затрудняющих дифференциальный диагноз ИЭ с системными заболеваниями соединительной ткани и системными васкулитами [Чипигина Н.С., Новиков Ю.И., Гапченко Н.Д., 1984; Hoen B., et al., 1995; Gupta A., et al., 2013; Fukuchi T., Iwata K., Ohji G., 2014]. У 431 больного, наблюдавшегося у нас, сроки диагностики ИЭ колебались от 7 до 550 дней после появления первых симптомов: у 34% больных диагноз установлен до 1 месяца, у 40% — через 1–3 месяца и у 26% диагноз ИЭ уточнен позднее 3 месяцев. Быстрее всего диагноз ИЭ ставился у наркоманов — в среднем через 18 (10; 28) дней; у пациентов моложе 65 лет инфекционный эндокардит, не связанный с наркоманией, диагностировался в среднем в течение 1 месяца — 30 (20; 110) дней; у пожилых больных

## Сроки диагностики инфекционного эндокардита зависят от клинических проявлений заболевания, его этиологии и характеристик пациента

ИЭ определялся позднее, в среднем через 2 месяца — 60 (37; 152) дней. Проблему поздней диагностики ИЭ у пожилых подчеркивают также E. Durante-Mangoni, et al. (2008) и Н. Т. Ватутин и соавт. (2016). Большинство (84%) из 94 наблюдавшихся у нас больных с ИЭ правых отделов сердца поступали с диагнозом пневмония, как правило, двусторонняя с абсцедированием, что отражает преобладание в клинической картине заболеваний легочной симптоматики, обусловленной септической эмбологенной пневмонией и ее осложнениями. Типичную рентгенологическую картину септической эмбологенной пневмонии, которая наблюдается в 65–100% случаев ИЭ правых отделов сердца, можно назвать визитной карточкой ИЭ правых отделов (особенно у наркоманов), что облегчает своевременную диагностику ИЭ [Чипигина Н.С., Шостак Н.А., Виноградова Т.Л., Малышева А.М., 2009; Zuo L.E., Guo S., 2007; Moss R., Munt B., 2003; Inchaustegui C.A., et al., 2018.]. При левостороннем ИЭ у 337 наблюдавшихся у нас пациентов спектр ошибочных диагнозов при направлении на госпитализацию был более широким. Помимо пороков сердца и сердечной недостаточности, у больных (8,4%) предполагались: пневмония (28,8%), бронхит (6,5%), рак легкого (0,9%), мочевиная инфекция (6,2%), гломерулонефрит (3,1%), инсульт (5,0%) и менингит (0,6%), лихорадка неясного генеза (3,1%), анемия (3,1%) и в единичных случаях сепсис, цирроз печени, дорсопатия, инфаркт миокарда, геморрагический васкулит, болезнь Виноградера-Бюргера, мезентериальный тромбоз, эндофтальмит, системная красная волчанка и другие ревматические заболевания, лимфома. То есть у 84% больных ИЭ правых и у 27% больных ИЭ левых отделов сердца внесердечные проявления

ИЭ, обусловленные кардиогенными эмболиями, иммунокомплексными механизмами или системным воспалением, первоначально ошибочно расценивались как самостоятельные заболевания. Такими «масками», по нашим наблюдениям и данным литературы, чаще всего были дебюты ИЭ с поражением легких, нервной системы, почек, реже отмечались ревматологическая, сосудистая, гематологическая «маски» и дебюты ИЭ с проявлениями инфаркта миокарда или острого живота [Демин А.А., 2009; Тюрин В.П., 2012; Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B., et al., 2009; Hoen B., Duval X., 2013; Bor D.H., et al., 2013]. Самым ранним характерным, но неспецифичным проявлением ИЭ является лихорадка с ознобами и температурой выше 38° С, которая наблюдается у 42–80% больных и относится к малым диагностическим критериям ИЭ. Реже заболевание протекает с лихорадкой без ознобов или субфебрильной температуры, у 1–5% больных, чаще у пациентов пожилого возраста, лихорадка может отсутствовать [Тюрин В.П., 2012; Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B., et al., 2009; Hoen B., Duval X., 2013]. Тромбоэмболии были диагностированы нами у 37% пациентов с ИЭ, почти половина тромбоэмболий возникла до установления диагноза ИЭ, наибольший риск тромбоэмболий был в случаях с подвижными крупными вегетациями, более 10 мм [Чипигина Н.С., Озерецкий К.С., 2003]. Наиболее частыми были тромбоэмболии в церебральные, почечные артерии и артерию селезенки. От 21% до 48% тромбоэмболий протекают при ИЭ субклинически и выявляются лишь при специальных визуализирующих исследованиях или на вскрытии [Di Salvo G., et al., 2001; Vilacosta I. et al., 2002; Thuni F., Di Salvo G., et al., 2005; Fabri I., et al., 2006; Rasmussen R.V., et al., 2009].

Симптомы эмболий независимо увеличивают вероятность диагноза ИЭ в 11 раз (отношение шансов 11,4; 90% ДИ 3,0–43,5) [Todd A.J., et al., 2006]. Среди неврологических проявлений ИЭ наиболее часты инсульты и кровоизлияния в мозг, реже отмечаются абсцесс мозга и гнойный менингит [Bor D.H., et al., 2013]. Выявление узелков Ослера, которые могут быть обусловлены микроэмболиями или васкулитом артериол подушечек пальцев, свидетельствует о высокой вероятности ИЭ. Более чем у половины больных ИЭ уже в начале заболевания наблюдаются разные типы поражения почек, чаще всего синдром острого повреждения почек, нефритический синдром, инфаркты почек [Писарюк А.С., 2019]. Спленомегалия определяется у 52–64% больных ИЭ, и, хотя она не относится к малым диагностическим критериям ИЭ, имеет значение для подозрения на ИЭ. Железодефицитная анемия хронического заболевания определяется у 70–90% больных ИЭ — это одно из наиболее частых изменений в анализе крови наряду с лейкоцитозом, палочкоядерным сдвигом, токсигенной зернистостью лейкоцитов, увеличением СОЭ, тромбоцитопенией и высоким С-реактивным белком (СРБ). Общепризнанные диагностические критерии ИЭ (Duke-критерии), обеспечивающие стандартизованный подход к диагностике ИЭ, опираются на лабораторно-инструментальные доказательства бактериемии и визуализацию свежих вегетаций и признаков деструкции клапана как большие клинические диагностические признаки. Внесердечные проявления, лихорадка и предрасполагающие к ИЭ ситуации входят в число малых диагностических признаков [Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., et al., 2015]. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, ЭхоКГ и бактериологические посевы крови



должны быть проведены в течение 12–24 часов при подозрении на ИЭ [Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., et al., 2015]. Однако необходимые исследования, по нашим наблюдениям, очень редко назначались на догоспитальном этапе и не всегда были информативными позднее: бактериологическое исследование не проводилось на догоспитальном этапе у 92% из 431 больного ИЭ и ЭхоКГ — у 68% больных. Кроме того, высокая частота отрицательной гемокультуры, достигающая 31,7–87% в большинстве лечебных учреждений России, и позднее появление «сердечных проявлений» при подостром ИЭ влекут за собой снижение эффективности Duke-критериев [Буткевич О.М., Виноградова Т.Л., 2007; Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В., 2017]. Известно, что шум трикуспидальной недостаточности появляется позднее симптомов поражения легких у 50-80% больных ИЭ трикуспидального клапана [Remetz M.S., Quagliarello V., 1992; Grover A., Anand I.S., Varma J., et al., 1991], а протодиастолический шум клапанной регургитации клапана легочной артерии при ИЭ описывается только в половине случаев [Тюрин В.П., 2012; Swaminath D., et al., 2013]. По нашим наблюдениям, при первом осмотре у больных острым ИЭ правых отделов сердца, связанном с наркоманией, шума в сердце не было почти у половины пациентов, а вегетации не были выявлены при первом ЭхоКГ-исследовании у трети пациентов и появились лишь при последующем наблюдении, через 1-3 недели. Шумы аортальной и митральной регургитации даже при остром течении ИЭ редко выявляются ранее 2 недель после начала лихорадки, они не постоянные и часто пропускаются при невнимательной аускультации [Asif T., Mohiuddin A., Hasan B., Pauly R.R., 2017]. Трудности интерпретации результатов

ЭхоКГ-исследования также нередки, особенно при ИЭ протеза клапана или электрокардиостимулятора (ЭКС): затруднения могут возникать при дифференциальном диагнозе свежих вегетаций со «старыми» вегетациями, кальцинатами клапанных структур, небактериальным тромбоэндокардитом, остатками эмбриональных структур, акустической тенью протеза [Bertrand B., et al., 2016].

Диагностическая ценность Duke-критериев при подозрении на ИЭ может быть улучшена путем использования трансэзофагеальной ЭхоКГ для визуализации вовлечения эндокарда и обязательного рутинного назначения некардиальной визуализации для выявления эмболических событий, которые относятся к малым диагностическим признакам ИЭ и почти в половине случаев протекают латентно [Iung B., Erba P.A., Petrosillo N., Lazzeri E., 2014; Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., et al., 2015; Koo H.J., et al., 2018 ]. Методы радионуклидной визуализации полезны, когда диагноз ИЭ остается неопределенным. Позитронно-эмиссионную или компьютерную томографию (ПЭТ/КТ) можно использовать как для диагностики сердечной инфекции, так и для выявления эмболических событий или метастатической инфекции [Granados U., et al., 2016; Koo H.J., et al., 2018]. Сцинтиграфия с радиоактивно мечеными лейкоцитами более специфична, чем ПЭТ/КТ, и позволяет различать септические и стерильные вегетации. Количество случаев ИЭ без идентифицированного возбудителя может быть уменьшено благодаря серологическим анализам и полимеразной цепной реакции (ПЦР) [Iung B., Erba P.A., Petrosillo N., Lazzeri E., 2014].

Анализ случаев ИЭ, не диагностированных прижизненно, — как в наших наблюдениях у 38 пациентов, так и по данным ли-

тературы — показывает, что эти больные были старше, у них реже определялись лихорадка и шум в сердце, чаще выявлялись тяжелая анемия, а также сопутствующие онкологические заболевания и ишемическая болезнь сердца. Несмотря на наличие у всех этих больных как минимум 1–2 малых диагностических критериев, достаточных для включения ИЭ в круг дифференциального диагноза, ЭхоКГ и бактериологические исследования крови были сделаны только у 13–33% из них и оказались неинформативными (отрицательная гемокультура, ошибки интерпретации ЭхоКГ при наличии кальцинатов на створках клапанов) [Jia Y., Fang F., Wang H., 2017]. 68% умерших от ИЭ, не диагностированного при жизни, по нашим наблюдениям, вообще не были обследованы амбулаторно. Их экстренно госпитализировали в тяжелом состоянии, и у 39% из них летальный исход наступил в стационаре в первые двое суток лечения. Большинство таких диагностических ошибок было связано с поздним обращением к врачу, поздней госпитализацией и кратковременностью пребывания в стационаре. Результаты исследований и наблюдений доказывают, что при наличии у больных 1–2 малых диагностических критериев и факторов риска, даже при отсутствии лихорадки и шумов в сердце, необходимо рассматривать вероятность ИЭ. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2004 года [Horstkotte D., Follath F., Gutschik E., et al.] был предложен полезный подход к определенным клиническим ситуациям, позволяющий заподозрить ИЭ. Приводим их с модификацией. Выделены основные особые ситуации, а также ситуации, при которых ИЭ должен рассматриваться при дифференциальном диагнозе (табл.).

Таблица

Клинические ситуации, позволяющие своевременно заподозрить инфекционный эндокардит

| Основные                                                                                                                                                                                         | Особые                                                                                                        | Ситуации, требующие рассмотрения ИЭ в дифференциальном диагнозе         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| необъяснимая лихорадка более 1 недели + появление нового шума клапанной регургитации в сердце                                                                                                    | тромбоэмболии из неустановленного источника                                                                   | лихорадка + нефритический синдром                                       |
|                                                                                                                                                                                                  | необъяснимые инсульты или субарахноидальное кровоизлияние у молодых                                           | лихорадка + макрогематурия                                              |
| необъяснимая лихорадка более 1 недели у больных с предрасполагающими заболеваниями сердца, особенно при связи заболевания со стоматологическими или другими медицинскими инвазивными процедурами | множественные абсцессы легких у наркоманов, у больных с ЭКС или врожденными пороками сердца                   | геморрагический васкулит                                                |
|                                                                                                                                                                                                  | периферические абсцессы неясной этиологии (абсцессы почек, селезенки, тел позвонков, эндогенный эндофтальмит) | необъяснимая лихорадка + боль в спине                                   |
| необъяснимая лихорадка более 1 недели + типичные проявления на коже (узелки Ослера, пятна Жаневье) и конъюнктиве (пятна Лукина)                                                                  |                                                                                                               | кровохарканье, легочное кровотечение, пневмоторакс (особенно у молодых) |
|                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                               | тяжелая железодефицитная анемия хронического заболевания                |

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основой ранней диагностики ИЭ остается своевременное клиническое подозрение при условии доступности современных эффективных визуализирующих и бактериологических исследований. Подозрение на ИЭ должна вызывать необъяснимая лихорадка с ознобами в течение 1 недели у больных с факторами риска ИЭ, даже при отсутствии новых шумов. Наличие 1–2 малых диагностических признаков ИЭ у больного требует, как минимум, включения ИЭ в круг дифференциального диагноза. Внесердечные проявления наблюдаются у большинства больных ИЭ и при должной настороженности врача могут быть ключом к раннему диагнозу ИЭ. ЭхоКГ и бактериологический посев крови должны быть выполнены в кратчайшие сроки (12–24 часов) при подозрении на ИЭ. Выявление при трансторакальном ЭхоКГ у пожилых больных с кальцинозом клапанов подвижных масс на створках должно вызывать подозрение на ИЭ, в таких случаях

показано чреспищеводное ЭхоКГ-исследование. При сохранении подозрения на ИЭ, несмотря на отрицательные результаты первого ЭхоКГ, показано повторное исследование, желательно чреспищеводное. Необходимы постоянные образовательные мероприятия о клинике и диагностике ИЭ для врачей разного профиля, к которым может первично обратиться больной, — терапевтов, кардиологов, неврологов, нефрологов, инфекционистов.





# КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Повышенный кардиоваскулярный риск у больных ревматоидным артритом обусловлен ускоренным развитием атеросклероза, ассоциированным с хроническим системным воспалительным процессом. Однако «традиционные» факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний — артериальная гипертензия, курение, дислипидемия — также имеют значение. Оценка степени этого риска — междисциплинарная задача для всех специалистов, к которым обращается и у которых наблюдается пациент: ревматолог, терапевт, кардиолог должны проводить мероприятия по его снижению**

Схожесть механизмов воспалительного процесса при атеросклерозе и ревматоидном артрите (РА) обсуждалась в научной литературе с конца 90-х годов. В статье, опубликованной в журнале *Circulation* в ноябре 1999 года, авторы отмечают: «...выявлено неожиданное сходство воспалительного (иммунологического) процесса, наблюдаемого при атеросклерозе, нестабильной стенокардии и ревматоидном артрите, «прообразе» аутоиммунного заболевания» [1]. Интересно, что статья называется *A Tale of Two Diseases — Atherosclerosis and Rheumatoid Arthritis* — «Сказка о двух болезнях: атеросклероз и ревматоидный артрит». Патогенетические параллели атеросклероза и РА (активация эндотелия, инфильтрация воспалительными клетками, неоваскуляризация, дегградация коллагена) подтверждены в последующих исследованиях [2]. С точки зрения клинициста, наибольший интерес вызывают дан-

ные эпидемиологических исследований, согласно которым риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РА в сравнении с популяцией выше на 48%, риск инфаркта миокарда — выше на 68%, инсультов и транзиторных ишемических атак — на 41% и хронической сердечной недостаточности — на 87% [3]. Очевидно, что повышенный риск обусловлен ускоренным развитием атеросклероза, ассоциированным с хроническим системным воспалительным процессом, однако «традиционные» факторы риска ССЗ — артериальная гипертензия (АГ), курение, дислипидемия — также имеют значение у больных РА [3]. Для снижения риска ССЗ у больных РА предложены три основные стратегии [4]. Первая основана на контроле активности РА, достижение ремиссии приводит к снижению риска кардиоваскулярных осложнений. Вторая стратегия — оценка индивидуального риска ССЗ с использованием шкал и выявление пациентов высоко-



**Шостак Надежда Александровна**

заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

го риска, в первую очередь нуждающихся в профилактических мероприятиях. И, наконец, третья стратегия, популяционная, заключается в оценке традиционных факторов риска у всех больных РА при обращении в медицинское учреждение [4].

В исследованиях, проведенных в 2000 гг., показано, что терапия метотрексатом приводит к существенному снижению летальности больных РА, главным образом, из-за смертности от ССЗ, а терапия блокаторами ФНО- $\alpha$  (инфликсимабом или этанерцептом) снижает частоту сердечно-сосудистых событий у больных РА [5, 6].

По данным регистра CORRONA, включавшем 24989 больных РА со средним сроком наблюдения 2,7 года, с применением Clinical



**Аничков Дмитрий Александрович**

к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Disease Activity Index (CDAI), показано, что снижение усредненного по времени CDAI приводит к снижению риска ССЗ на 21% (95%; ДИ: 13-29) [7]. В когортном исследовании Е. Е. Arts с соавт. (1157 больных РА, срок наблюдения 10 лет) существенное снижение риска ССЗ достигается при значении DAS28  $\leq 3,2$  — низкая активность заболевания ассоциирована с низким риском первого кардиоваскулярного события [8]. Таким образом, достижение низкой активности / ремиссии у больных РА сопровождается значимым снижением риска ССЗ.

Индивидуальная стратегия основана на выявлении пациентов с высоким риском ССЗ и проведении мероприятий по его снижению. С этой целью применяются регистры оценки риска ССЗ, разработанные для популяции: Фремингемская шкала (Framingham Score), Reynolds Risk Score, ASCVD Risk Estimator, Британская шкала QRISK-3, Европейская шкала SCORE, рекомендованная для применения в РФ. Среди упомянутых шкал только QRISK-3 включает РА как один из факторов, повышающих суммарный риск ССЗ. В шкалу Reynolds Risk Score, разработанную для населения США, включен высокочувствительный С-реактивный белок как показатель субклинического воспаления, ассоциированного с атеросклеротическими ССЗ. Однако верхний предел С-реактивного белка не может быть выше 20 мг/л, что существенно ограничивает возможность применения данной шкалы у больных РА.

В ряде исследований продемонстрировано, что шкалы оценки риска ССЗ, разработанные для популяции, занижают риск у больных РА. Так, в исследовании Р. Н. Dessein с соавт. показано, что пограничные значения высокого риска у больных РА должны составлять от 7,3

до 10,8% (в популяции более 20%) по Фремингемской шкале и от 0,5 до 1,5% (в популяции более 5%) по SCORE [9].

Были предприняты попытки создания шкалы оценки риска ССЗ для больных РА. Две международные группы исследователей разработали инструменты для больных РА. Первая шкала — Expanded Cardiovascular Risk Prediction Score for Rheumatoid Arthritis — была создана на основе Северо-Американского регистра (23605 пациентов, 437 кардиоваскулярных событий, средний срок наблюдения 2,2 года) и опубликована в 2015 году [10]. Вторая шкала, ERS-RA, разработанная Транс-Атлантическим консорциумом (5638 пациентов, 389 кардиоваскулярных событий, средний срок наблюдения 5,8 года), опубликована в 2017 году [11]. Однако сравнение шкал для больных РА (QRISK-2, mSCORE и ERS-RA) с традиционными таблицами оценки риска ССЗ разочаровало исследователей. Оказалось, что модели QRISK-2, mSCORE и ERS-RA имеют такую же точность оценки риска ССЗ у больных РА, как модели, разработанные для популяции [12].

В связи с недостаточной эффективностью оценки риска ССЗ с помощью шкал, рассматриваются методы оценки субклинического атеросклероза (выявление атеросклеротической бляшки — АСБ, оценка коронарного кальциноза). Согласно EULAR 2015/2016, выявление бессимптомного атеросклероза с помощью ультразвукового дуплексного сканирования может быть компонентом оценки риска ССЗ у больных РА [13]. Оценка кальциевого индекса коронарных артерий при выполнении компьютерной томографии без контрастного вещества тесно связана с риском сердечно-сосудистых событий, но широкое применение этого метода у больных РА, не имеющих клинических проявлений ИБС, ограниче-



но. Выявление АСБ при проведении дуплексного сканирования сонных и / или бедренных артерий — метод уточнения категории риска у пациентов с исходно низким и умеренным риском ССЗ [14]. Основные направления коррекции риска ССЗ на индивидуальном уровне — гиполипидемическая и антигипертензивная терапия. Согласно национальным рекомендациям «Кардиоваскулярной профилактики 2017» [15], интенсивная гиполипидемическая терапия у больных аутоиммунными заболеваниями обеспечивает снижение риска и их осложнений (сопоставимое с таковым у больных без аутоиммунных заболеваний). Более того, метаанализ, опубликованный в 2015 году [16] и включающий 15 рандомизированных клинических исследований с общим числом пациентов 992, продемонстрировал, что противовоспалительная эффективность статинов позволяет рассматривать эту группу как потенциальные препараты для лечения РА. Изучалось влияние терапии статинами на риск острого коронарного синдрома (ОКС) у больных ревматоид-

ным артритом. Авторами проведен анализ регистра Национального исследовательского института здоровья Тайваня (49227 пациентов с РА, 5483 из них получали статины). Средний срок наблюдения составил 8 лет 5 месяцев. Показано, что терапия статинами значимо снижает риск ОКС у больных РА, наибольшим эффектом обладает розувастатин [17]. Антигипертензивная терапия у больных РА должна проводиться согласно национальным рекомендациям, разработанным для населения [13]. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ нет раздела, посвященного АГ у больных с аутоиммунными заболеваниями (но есть разделы по ведению АГ при хронической обструктивной болезни легких, при фибрилляции предсердий — ФП и других аритмиях, при сексуальной дисфункции и в других особых клинических ситуациях) [18]. Следовательно, новая стратегия начальной терапии АГ — двойная комбинация препаратов (в одной таблетке): «ингибитор АПФ или блокатор ангиотензиновых рецепторов плюс блокатор

медленных кальциевых каналов» или «ингибитор АПФ или блокатор ангиотензиновых рецепторов плюс диуретик» — должна применяться у больных РА. Однако следует помнить, что эффективность практически всех классов антигипертензивных препаратов, за исключением блокаторов медленных кальциевых каналов, снижается при одновременном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами [19], поэтому первая комбинация предпочтительней. Индивидуальная стратегия снижения риска ССЗ у больных РА, применяемая одновременно с контролем воспалительной активности заболевания, представляется наиболее эффективной. Тем не менее интересны результаты применения Нидерландской стратегии снижения кардиоваскулярного риска при РА [20]. Проводился скрининг всех пациентов при обращении, далее — ежегодно. Были включены 720 пациентов с РА; 69% имели показания для профилактической фармакотерапии (гиполипидемической и / или антигипертензивной); из них 42% получали неадекватную терапию; 44% не получали терапию [20]. К сожалению, популяционная стратегия требует больших расходов со стороны национальных систем здравоохранения и не может быть рекомендована для широкого применения. В заключение необходимо задать вопрос: в чьей компетенции оценка риска ССЗ у больных РА? По мнению экспертов EULAR, это обязанность ревматолога. Согласно национальным рекомендациям «Кардиоваскулярной профилактики 2017», мероприятия по оценке и снижению количества ССЗ в рамках стратегии выявления высокого риска проводятся терапевтом, врачом общей практики, врачами первичного звена. Безусловно, оценка риска ССЗ при

# Индивидуальная стратегия снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом, применяемая одновременно с контролем воспалительной активности заболевания, представляется наиболее эффективной

РА — междисциплинарная задача. Все специалисты, к которым обращается пациент и у которых потом наблюдается, — ревматолог, терапевт, кардиолог — должны проводить мероприятия по снижению этого риска. К сожалению, вопрос остается открытым...

## Литература

1. Pasceri V., Yeh E.T. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis // *Circulation*. 1999. No. 100 (21). P. 2124-6.
2. Skeoch S., Bruce I.N. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? // *Nat Rev Rheumatol*. 2015. No. 11 (7). P. 390-400.
3. Matteson E.L., Mankad R. Assessment of Cardiovascular Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis // *J Rheumatol*. 2016. No. 43 (11). P. 1947-1949.
4. Chodara A.M., Wattiaux A., Bartels C.M. Managing Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis: Clinical Updates and Three Strategic Approaches // *Curr Rheumatol Rep*. 2017. No. 19 (4). P. 16.
5. Choi H.K., Hernán M.A., Seeger J.D., Robins J.M., Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study // *Lancet*. 2002. No. 359. P. 1173-7.
6. Jacobsson L.T., Turesson C., Gülfe A., Kapetanovic M.C., Petersson I.F., Saxne T., Geborek P. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis // *J Rheumatol*. 2005. No. 32. P. 1213-8.
7. Solomon D.H., Reed G.W., Kremer J.M., Curtis J.R., Farkouh M.E., Harrold L.R., et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events // *Arthritis Rheumatol*. 2015. No. 67 (6). P. 1449-55.
8. Arts E.E., Fransen J., Den Broeder A.A., van Riel P.L.C.M., Popa C.D. Low disease activity (DAS28≤3.2) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study // *Ann Rheum Dis*. 2017. No. 76 (10). P. 1693-1699.
9. Dessein P.H., Corrales A., Lopez-Mejias R., Solomon A., Woodiwiss A.J., Llorca J., et al. The Framingham Score and the Systematic Coronary Risk Evaluation at Low Cutoff Values Are Useful Surrogate Markers of High-risk Subclinical Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis // *J Rheumatol*. 2016. No. 43 (3). P. 486-94.
10. Solomon D.H., Greenberg J., Curtis J.R., Liu M., Farkouh M.E., Tsao P., et al. Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study // *Arthritis Rheumatol*. 2015. No. 67 (8). P. 1995-2003.

11. Crowson C.S., Rollefstad S., Kitas G.D., van Riel P.L., Gabriel S.E., Semb A.G. A Trans-Atlantic Cardiovascular Risk Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Challenges of developing a cardiovascular risk calculator for patients with rheumatoid arthritis // *PLoS One*. 2017. No. 12 (3):e0174656.
12. Crowson C.S., Gabriel S.E., Semb A.G., van Riel P.L.C.M., Karpouzias G., Dessein P.H., et al. Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis. Rheumatoid arthritis-specific cardiovascular risk scores are not superior to general risk scores: a validation analysis of patients from seven countries // *Rheumatology (Oxford)*. 2017. No. 56 (7). P. 1102-1110.
13. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S., Heslinga M., McInnes I.B., Peters M.J., et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update // *Ann Rheum Dis*. 2017. No. 76 (1). P. 17-28.
14. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // *Eur Heart J*. 2020. No. 41 (1). P. 111-188.
15. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // *Российский кардиологический журнал*. 2018. № 23 (6). С. 7-122.
16. Lv S., Liu Y., Zou Z., Li F., Zhao S., Shi R., et al. The impact of statins therapy on disease activity and inflammatory factor in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis // *Clin Exp Rheumatol*. 2015. No. 33 (1). P. 69-76.
17. Huang C.Y., Lin T.T., Yang Y.H., Lin L.Y., Tsai C.T., Hwang J.J., et al. Effect of statin therapy on the prevention of new-onset acute coronary syndrome in patients with rheumatoid arthritis // *Int J Cardiol*. 2018. No. 253. P. 1-6.
18. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur Heart J*. 2018. No. 39 (33). P. 3021-3104.
19. Morgan T., Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003. No. 5 (1). P. 53-7.
20. Van den Oever I.A.M., Heslinga M., Griep E.N., Griep-Wentink H.R.M., Schotsman R., Cambach W., et al. Cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis patients still suboptimal: the Implementation of Cardiovascular Risk Management in Rheumatoid Arthritis project // *Rheumatology (Oxford)*. 2017. No. 56 (9). P. 1472-1478.





# СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ: НОВЫЙ ШАГ В ЛЕЧЕНИИ

Алгоритм ведения пациента с интерстициальным заболеванием легких сложен. Прогноз заболевания складывается как из понимания звеньев патогенеза, времени установления диагноза, контроля активности системной склеродермии, так и из своевременного применения эффективных лекарственных препаратов, таких как нинтеданиб

**И**нтерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний известной и неизвестной природы, характеризующаяся распространенным, как правило, двусторонним поражением респираторных отделов легких (альвеол, респираторных бронхиол) [1]. Европейское респираторное общество и Американское торакальное общество в 2012 году опубликовали дополненную классификацию интерстициальных заболеваний легких и выделили 4 основные группы [2, 3]:

/ ИЗЛ с известной этиологией: например при вдыхании различных веществ из окружающей атмосферы (неорганические вещества — силикоз, асбестоз, бериллиоз; органические вещества — гиперсенситивный пневмонит), при реакции на лекарственные препараты (антибиотики, средства для химио-

терапии и антиаритмические), при системных заболеваниях соединительной ткани (системная склеродермия (ССД), системная красная волчанка (СКВ), дерматомиозит/полимиозит (ДМ/ПМ), недифференцированное заболевание соединительной ткани (ревматоидный артрит).

- / Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП).
- / Гранулематозы.
- / Другие ИЗЛ.

## ПАТОГЕНЕЗ ИЗЛ ПРИ ССД

Системная склеродермия — классический представитель группы системных аутоиммунных ревматических заболеваний, основные клинические проявления которого связаны с распространенными ишемическими нарушениями, обусловленными:

- / облитерирующей микроангиопатией;
- / фиброзом кожи и внутренних органов;
- / поражением опорно-двигательного аппарата.



**Клименко  
Алеся  
Александровна**

к. м. н., врач-терапевт, ревматолог, доцент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

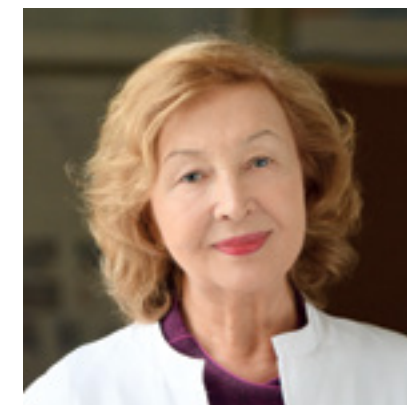
Патогенез интерстициального заболевания легких при ССД (ИЗЛ-ССД) на сегодняшний день остается не до конца изученным. Считается, что «аномальное» взаимодействие между эндотелиальными клетками, лимфоцитами, моноцитами и фибробластами приводит к неконтролируемому процессу фиброза в легких (см. рис. 1) [4, 5].

Как и при других ИЗЛ, в случае ССД повторяющееся (хроническое) повреждение альвеолярного эпителия и/или эндотелиальных клеток, вызванное разнообразными факторами (факторами окружающей среды, патогенами или воспалением), приводит к активации врожденной и адаптивной иммунных систем [6, 7]. Часть поврежденных эпителиальных клеток подвергается апоптозу, в то время как другая часть — эпителиально-мезенхи-

альной трансформации (ЭМТ). Хотя многие фенотипические изменения, происходящие в клетках респираторного эпителия в рамках фиброза, остаются неизвестными и требуют дальнейшего изучения, клетки, подвергающиеся ЭМТ, имеют значимые морфологические и биологические изменения (потеря полярности, повышенная способность к миграции, повышенная продукция компонентов внеклеточного матрикса, повышенная устойчивость к апоптозу) [7].

Т-лимфоциты, по-видимому, играют важную роль в развитии ИЗЛ-ССД, что объясняет, почему лимфоидные фолликулы могут быть обнаружены при биопсии легких у пациентов с ИЗЛ-ССД. Кроме того, исследования экспрессии генов показали, что внутриальвеолярные CD8+ лимфоциты у пациентов с

ИЗЛ-ССД синтезируют интерлейкин 4 (ИЛ-4) в отличие от пациентов без ИЗЛ [8, 9]. В процессе репаративной фазы Т-хелперы 2 типа (Th2) секретируют цитокины ИЛ, из которых наиболее важны ИЛ-4 и ИЛ-13. Показано, что ИЛ-13 участвует не только в фиброзе, но и в развитии воспаления посредством стимуляции продукции трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) макрофагами и/или посредством TGF-β независимого механизма [10]. Исследования на животных показали, что избыточная экспрессия ИЛ-13 у мышей вызывает тяжелый фиброз легких, в то время как его нейтрализация ингибирует фиброз на моделях мышей. В-лимфоциты, активируясь уже на ранних стадиях заболевания, продуцируют аутоантитела, заставляют фибробласты принимать



**Шостак  
Надежда  
Александровна**

заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва



**Кондрашов  
Артем  
Александрович**

ассистент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва



**Бабадаева  
Наталья  
Марковна**

к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва



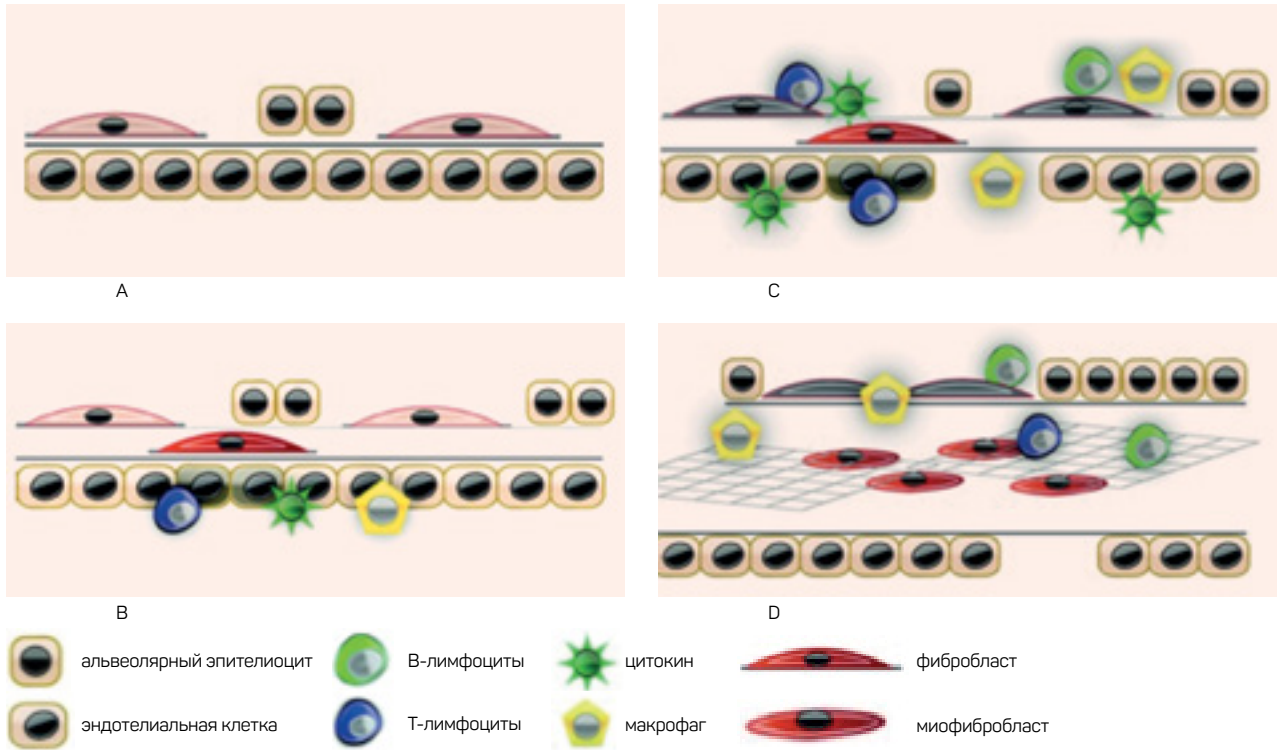


Рис. 1  
Схематическое изображение основных звеньев патогенеза ИЗЛ-ССД. Рецидивирующее повреждение эпителия и/или эндотелия способствует рекрутированию макрофагов и лимфоцитов с образованием различных профибротических медиаторов, усиливающих последующую активацию, пролиферацию, выживание и дифференцировку фибробластов в миофибробласты, что приводит к гиперпродукции и накоплению внеклеточного матрикса. Адаптировано из исследования E. L. Herzog с соавт. [5].  
А — без повреждений;  
В — повреждение: запрограммированная гибель клеток, аутофагия, генетические факторы, аспирация, аутоиммунитет, коагуляция;  
С — воспаление: врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги, цитокины и хемокины;  
D — активация фибробластов, трансформация их в миофибробласты, гиперпродукция и накопление внеклеточного матрикса

профибротический фенотип. Антиядерные антитела обнаруживаются в сыворотке крови более чем у 90% пациентов с ССД. Аутоантитела, специфичные для ССД, имеют большое значение в определении клинико-иммунологического субтипа заболевания (диффузная или лимитированная форма), являются предикторами течения и исхода болезни: наличие анти-Scl-70 ассоциируется с диффузной формой болезни, быстро прогрессирующим течением и высоким риском тяжелого ИЗЛ-ССД, выявление анти-центромерных антител (АЦА) — с лимитированной формой, а значит с длительно существующим синдромом Рейно и высоким риском развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Однако антитела не имеют доказанной патогенной роли, но могут быть полезны для определения прогноза. Интерферон  $\gamma$  (ИФ- $\gamma$ ) — самый мощный ингибитор синтеза белка внеклеточного матрикса фибробластами. У здоровых людей ИФ- $\gamma$ ,

синтезируемый CD4+ лимфоцитами, ингибирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена. В модели легочного фиброза, вызванного блеомицином, ИФ- $\gamma$  оказывает свое антифибротное действие, уменьшая TGF- $\beta$  на синтез коллагенового матрикса [11]. У пациентов с ССД ингибирующая способность ИФ- $\gamma$  на синтез коллагена фибробластами заметно снижается. При ССД микрососудистое повреждение и активация эндотелиальных клеток — важные события в развитии интерстициального заболевания легких. Хемокины и молекулы адгезии способствуют рекрутированию клеток в пораженных тканях, приводя к высвобождению провоспалительных и фиброгенных факторов роста и цитокинов, включая TGF- $\beta$ , фактор роста соединительной ткани (CTGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и нескольких интерлейкинов. Выделение цитокинов и наличие циркулирующих аутоантител способствуют

активации фибробластов и/или мезенхимальных клеток, которые также дифференцируются в миофибробласты, приводя к прогрессированию фиброза висцеральных органов, кожи. Таким образом, одним из ключевых факторов процесса фиброза легких является TGF- $\beta$ , который участвует в накоплении внеклеточного матрикса и регуляции иммунного ответа. Поврежденные клетки секретируют TGF- $\beta$ , что приводит к рекрутированию иммунных клеток, включая макрофаги, которые, в свою очередь, выделяют больше TGF- $\beta$ . Повышенная экспрессия генов, регулируемых TGF- $\beta$ , была подтверждена у пациентов с прогрессирующим идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) [12]. Активированные миофибробласты играют жизненно важную роль в развитии фиброза легких [13]. Источники этих клеток были предметом многочисленных исследований и дебатов. Хотя большинство миофибробластов, по-видимому, происходит из постэмбриональных фибробластов легких, альтернативные источники, такие как фиброциты, происходящие из костного мозга, эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, адипоциты и/или перициты, также могут вносить вклад через различные формы трансдифференцировки [5]. Аберрантная передача сигналов TGF- $\beta$  — ключевой механизм, лежащий в основе активации и дифференцировки миофибробластов. Дополнительные профибротические медиаторы, важные при фиброзе легких, включают тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста соединительной ткани (CTGF), лиганды Wnt и эндотелин-1 [6, 7]. Кроме того, у пациентов с ИЗЛ-ССД повышен уровень тромбина в легких, вероятно, вследствие клеточного повреждения. Помимо своей роли в каскаде коагуляции, тромбин может способствовать фиброзу,

увеличивая пролиферацию фибробластов в ответ на фибриноген и способствуя дифференцировке фибробластов в миофибробласты. Развитие науки на этом этапе уже позволяет разрабатывать методики неинвазивного контроля скорости легочного фиброза. Например, при выявлении высокого уровня некоторых эпителиальных или макрофагальных белков в сыворотке крови, таких как SPA, SPD, KL6 (протеин Krebs von den Lungen&6), CCL18 (лиганд хемокина 18) и MMP7 (матриксная металлопротеиназа 7), можно прогнозировать высокий риск прогрессирующего течения заболевания [14]. С точки зрения дифференциальной диагностики, концентрации SPA и SPD в крови при идиопатическом легочном фиброзе значительно выше, чем при ИЗЛ-ССД [15]. Таким образом, повышение уровня знаний в патогенезе развития легочного фиброза у пациентов с ССД позволяет определять новые мишени для создания лекарственных препаратов, способных замедлить или приостановить дальнейшее прогрессирование ИЗЛ.

**ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ИЗЛ-ССД**  
Представление о том, что первопричиной ИЗЛ было активное воспаление, до недавнего времени определяло стандартный терапевтический подход. И даже сегодня глюкокортикостероиды (ГКС), как самостоятельно, так и в комбинации с цитостатиками, широко используются в качестве первой линии терапии [1, 2, 16]. Однако отсутствию надежные доказательства эффективности такой терапии. Клинический опыт показывает, что даже комбинированная иммуносупрессия часто не предотвращает прогрессирование заболевания у лиц с ИЗЛ. Предполагается, что воспаление как ответ на повреждение — лишь один из факторов прогрессирования легочного фиброза. На основании данных, полученных в двух рандомизированных двойных слепых исследованиях (исследования склеродермии легких I и II [SLS-I и SLS-II]), для лечения ИЗЛ при ССД часто применяются иммуносупрессанты микофенолата мофетил и циклофосфамид [17, 18]. Контроль за эффективно-

## Повышение уровня знаний в патогенезе развития легочного фиброза у пациентов с ССД позволяет определять новые мишени для создания лекарственных препаратов, способных замедлить или приостановить дальнейшее прогрессирование ИЗЛ



стью терапии осуществляется по уровню форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Об эффективности терапии свидетельствуют стабилизация или повышение уровня ФЖЕЛ. В случае неэффективности или непереносимости терапии циклофосфамидом или микофенолата мофетилем возможно применение азатиоприна или циклоспорина А. При неэффективности иммуносупрессивной терапии и прогрессировании легочного фиброза показана трансплантация легких.

Начало 2020 года было ознаменовано важным событием: в России получил одобрение антифиброзный препарат нинтеданиб для применения у пациентов с ИЗЛ при системной склеродермии. Нинтеданиб (Варгатеф, компания «Берингер Ингельхайм») — внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ, воздействующих на рецепторы нескольких факторов роста, в том числе на фактор роста сосудистого эндотелия (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3), фактор роста фибробластов (FGFR1-3) и фактор роста тромбоцитов (PDGRF- $\alpha$  и PDGRF- $\beta$ ), которые играют значимую роль в патогенезе заболевания. Блокада указанных рецепторов приводит к подавлению профибротических сигнальных каскадов, включая пролиферацию, миграцию и дифференцировку фибробластов, секрецию компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Нинтеданиб ранее уже продемонстрировал высокую эффективность при ИЛФ в исследовании TOMORROW (II фаза), где изучали эффективность и безопасность разных доз препарата (50 мг/сут., 100 мг/сут., 150 мг/сут. и 150 мг 2 раза в сутки) в сравнении с плацебо [19, 20]. Не было получено различий в летальности между этими группами. Однако процент больных со снижением ФЖЕЛ более чем на 10% за 12 месяцев наблюдения был

# Начало 2020 года было ознаменовано важным событием: в России получил одобрение антифиброзный препарат нинтеданиб для применения у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких при системной склеродермии



Рис. 2  
Дизайн исследования SENCIS: пациенты были рандомизированы в пропорции 1:1 в группы нинтеданиба или плацебо; продолжали лечение в слепом режиме до момента, когда последний участник достиг 52 недели, но не дольше 100 недель. Оценку первичной конечной точки проводили на 52 неделе

меньше в группе с самой высокой дозой нинтеданиба, при других дозах — не отличался по сравнению с плацебо. Далее INPULSIS-I и INPULSIS-II представляли собой два зеркальных рандомизированных контролируемых исследования III фазы с участием в общей сложности 1066 больных ИЛФ, которые

в соотношении 3:2 получали 150 мг нинтеданиба 2 раза в день или плацебо в течение 52 недель. На фоне лечения у меньшего числа больных произошло абсолютное снижение ФЖЕЛ более чем на 10% (RR 1,16; 95% ДИ 1,06-1,27). Кроме того, скорректированная среднегодовая скорость снижения ФЖЕЛ в группе нинтеданиба составила 114,7 мл, а в группе плацебо 239,9 мл (разница 125,2 мл, 95% ДИ 77,7-172,8) (RR 1,07; 95% ДИ 1,03-1,11). По данным суммарного анализа этих исследований было сделано заключение: терапия нинтеданибом приводит к удлинению времени до первого обострения ИЛФ и увеличению времени до смерти от всех причин,

SENCIS: снижение ФЖЕЛ за год (мл/год) по истечении 52 недель (первичная конечная точка)

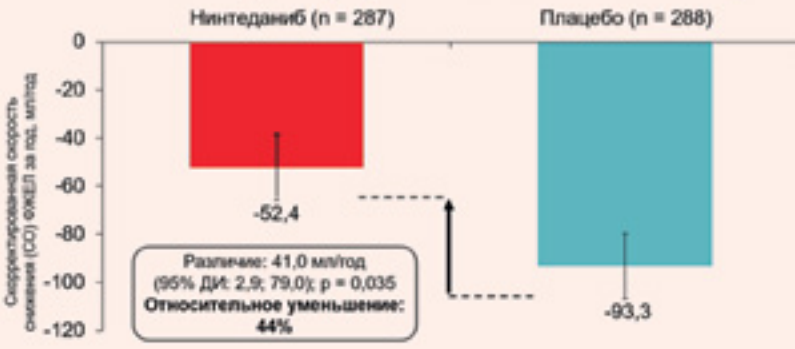


Рис. 3  
Изменение ФЖЕЛ на фоне лечения нинтеданибом ИЗЛ-ССД: относительное уменьшение скорости снижения ФЖЕЛ за год между группами нинтеданиба и плацебо составило 44%

замедляет прогрессирование заболевания вне зависимости от приема ГКС, антирефлюксная терапия не снижает эффективности нинтеданиба. Это стало основанием для включения препарата в рекомендации по лечению ИЛФ с высокой степенью доказательности.

Полученные данные при ИЛФ определили новый шаг в лечении ИЗЛ-ССД. Препарат нинтеданиб продемонстрировал уникальные данные по снижению скорости прогрессирования ИЗЛ у больных с системной склеродермией в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SENCIS [21]. В исследование было включено 576 пациентов, которые получили, по крайней мере, одну дозу нинтеданиба или плацебо (рис. 2).

Основные критерии включения: / возраст  $\geq 18$  лет; / ССД (на основе критерия ACR/EULAR 2013 г.) при начале заболевания (первый симптом, отличный от болезни Рейно) не ранее чем за 7 лет до скрининга; / ИЗЛ по данным компьютерной томографии грудной клетки высокого разрешения не ранее чем за 12 месяцев до скрининга при степени охвата легкого фиброзом

$\geq 10\%$  (подтверждено оценкой в исследовательском центре); / ФЖЕЛ  $\geq 40\%$  от расчетной; / DLCO 30–89% от расчетной. Основные критерии исключения: / уровень АЛТ либо АСТ, либо билирубина более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы; / риск кровотечения (например, если нужна полнодозная антикоагуляционная терапия или высокодозная антиагрегантная терапия); / инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия не ранее чем за 6 мес. до скрининга; / тромботическое событие в анамнезе не ранее чем за 12 мес. до скрининга; / более 3 очагов изъязвления пальцев или некроз пальцев в тяжелой форме в анамнезе, потребовавшие госпитализацию; / выраженная легочная гипертензия;

/ склеродермический почечный криз в анамнезе. Лекарственные средства (ЛС), разрешенные к применению: / преднизолон в дозировке  $\leq 10$  мг/сут. или эквивалентное ЛС; / курс стабильной терапии микофенолата мофетилем или метотрексатом за  $\geq 6$  месяцев до рандомизации. Лекарственные средства, применение которых не допускалось: / преднизолон в дозировке  $>10$  мг/сутки или эквивалентное ЛС в пределах 2 недель относительно момента рандомизации; / курс фармакотерапии с приемом микофенолата мофетила или метотрексата в изменяемой дозировке  $\leq 6$  месяцев до рандомизации; / азатиоприн, гидроксихлорохин, колхицин, D-пеницилламин или сульфасалазин в пределах 8 недель относительно момента рандомизации; / циклофосфамид, ритуксимаб, тоцилизумаб, абатацепт, лефлуномид, такролимус, современные антиаритмические препараты (тофацитиниб, циклоспорин А), калия парааминобензоат в пределах 6 месяцев относительно момента рандомизации; / ранее проводившееся лечение нинтеданибом или пирфенидоном; / трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в анамнезе или же ТГСК, планируемая на ближайший год. При исходной оценке у 51,9% пациентов диагностирована диффузная форма ССД, 48,4% всех пациентов получали микофенолата мофетил. При анализе первичной конечной точки годовая скорость изменения ФЖЕЛ составила -52,4 мл в год в группе лечения нинтеданибом и -93,3 мл в год в группе плацебо (различия: 41,0 мл в год; 95% ДИ: 2,9-79,0;  $p = 0,04$ ) (рис. 3).



Между группами отсутствовало значимое различие в изменении оценки по модифицированной шкале кожных изменений Родмана. Диарея, наиболее частое нежелательное явление, была зарегистрирована у 75,7% пациентов в группе лечения нинтеданибом и у 31,6% пациентов в группе плацебо.

Основываясь на результатах данного исследования FDA, а также учитывая, что Минздрав РФ одобрил применение нинтеданиба у пациентов с прогрессирующим/тяжелым ИЗЛ при ССД как единственного препарата с доказанными антифибротическими эффектами, он был внесен в списки «Жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» (ЖНВЛС) и «Обеспечение необходимыми лекарственными средствами» (ОНЛС).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алгоритм ведения пациента с интерстициальным заболеванием легких сложен. Прогноз заболевания складывается как из понимания звеньев патогенеза, времени установления диагноза, контроля активности ССД, так и из своевременного применения эффективных лекарственных препаратов, таких как нинтеданиб. Таким образом, несмотря на полученные результаты многих клинических исследований, поиск лекарственных препаратов продолжается в соответствии с возрастающим пониманием сути патогенетических механизмов ИЗЛ, причем в последнее время происходит настоящий прорыв на уровне доклинических исследований ИЗЛ-ССД.

## Литература

1. Минздрав России, Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Интерстициальный легочный фиброз. Пересмотр 2016 г. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>

2. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee June 2001 // Am J Respir. Crit. Care Med. 2002. No. 165. P. 277-304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
3. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M., et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. No. 188 (6). P. 733-748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
4. Wynn T.A. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis // J Exp. Med. 2011. No. 208. P. 1339-50.
5. Herzog E.L., et al. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? // Arthritis & rheumatology. 2014. No. 66 (8). P. 1967-78.
6. Sakkas L.I., Platsoucas C.D. Is systemic sclerosis an antigen-driven T cell disease? // Arthritis Rheum. 2004. No. 50. P. 1721-33.
7. Akter T., Silver R.M., Bogatkevich G.S. Recent advances in understanding the pathogenesis of scleroderma-interstitial lung disease // Curr Rheumatol Rep. 2014. No. 16. P. 411.
8. Atamas S.P., Yurovsky V.V., Wise R., et al. Production of type 2 cytokines by CD8+ lung cells is associated with greater decline in pulmonary function in patients with systemic sclerosis // Arthritis Rheum. 1999. No. 42. P. 1168-78.
9. Luzina I.G., Atamas S.P., Wise R., et al. Gene expression in bronchoalveolar lavage cells from scleroderma patients // Am J Respir. Cell Mol Biol. 2002. No. 26. P. 549-57.
10. Vettori S., Cuomo G., Iudici M., et al. Early systemic sclerosis: serum profiling of factors involved in endothelial, T-cell, and fibroblast interplay is marked by elevated interleukin-33 levels // J Clin. Immunol. 2014. No. 34. P. 663-8.
11. Chizzolini C., Parel Y., De Luca C., et al. Systemic sclerosis Th2 cells inhibit collagen production by dermal fibroblasts via membrane-associated tumor necrosis factor alpha // Arthritis Rheum. 2003. No. 48. P. 2593-604.
12. Christmann R.B., et al. Association of Interferon-and Transforming Growth Factor  $\beta$ -Regulated Genes and Macrophage Activation With Systemic Sclerosis-Related Progressive Lung Fibrosis // Arthritis & rheumatology. 2014. No. 66 (3). P. 714-25.
13. Murray L.A., Rubinowitz A., Herzog E.L. Interstitial lung disease: is interstitial lung disease the same as scleroderma lung disease? // Current opinion in rheumatology. 2012. No. 24 (6). P. 656-62.
14. Kinder B.W., Brown K.K., McCormack F.X., et al. Serum surfactant protein A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis // Chest. 2009. No. 135. P. 1557-1563. DOI: 10.1378/chest.08-2209.
15. Ohnishi H., Yokoyama A., Kondo K., et al. Comparative study of KL6, surfactant protein A, surfactant protein D, and monocyte chemoattractant protein1 as serum markers for interstitial lung diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. No. 165. P. 378-381. DOI: 10.1164/ajrccm.165.3.2107134.
16. Woodcock H.V., Maher T.M. The treatment of idiopathic pulmonary fibrosis // F1000Prime Rep. 2014 Mar 3. P. 6-16. DOI: 10.12703.
17. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J., et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease // N Engl. J Med. 2006. No. 354. P. 2655-66.
18. Tashkin D.P., Roth M.D., Clements P.J., et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomized controlled, double-blind, parallel group trial // Lancet Respir. Med. 2016. No. 4. P. 708-19.
19. Richeldi L., Collard H.R., Jones M.G. Idiopathic pulmonary fibrosis // The Lancet. 2017. No. 389 (10082). P. 1941-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30866-8.
20. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G., Azuma A., Brown K.K., Costabel U., Cottin V., Flaherty K.R., Hansell D.M., Inoue Y., et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis // N Engl. J Med. 2014. No. 370. P. 2071-82. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
21. Distler O., et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease // N Engl. J Med. 2019. No. 380. P. 2518-2528.



Варгатеф® – новый компонент базисной терапии при прогрессировании ИЗЛ при ССД

Смотрите в будущее

УВЕРЕННЕЕ

## SENSCIS®: ВАРГАТЕФ® в 2 раза замедляет прогрессирование ИЗЛ у пациентов с ССД<sup>1</sup>

- **Подходит для большинства пациентов с ИЗЛ при ССД**, включая пациентов как с диффузной, так и с лимитированной формой ССД, а также получающих и не получающих микофенолата мофетил<sup>1</sup>
- **Управление** нежелательными явлениями – симптоматическая терапия и снижение дозы до 100 мг 2 раза в сутки<sup>2</sup>
- **Удобно** – 2 раза в сутки по 150 мг<sup>2</sup>

1. Distler O. et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019;380(26):2518-2528. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Варгатеф® АП-002830 от 06.12.2019.

### Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВАРГАТЕФ® (в сокращении).

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ВАРГАТЕФ®. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002830. **МНН:** нинтеданиб. **Лекарственная форма и состав:** мягкие капсулы 100 мг и 150 мг. **Активное вещество:** нинтеданиб этансульфонат. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор. **Показания к применению:** местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом. Идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит) – для лечения и замедления прогрессирования заболевания. Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нинтеданибу или любому вспомогательному компоненту препарата; беременность и период грудного вскармливания; нарушения функции печени средней и тяжелой степени (опыт применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) (опыт применения отсутствует); активные метастазы в головной мозг (опыт применения отсутствует); детский возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует). В отношении противопоказаний для доцетаксела, пожалуйста, обратитесь к соответствующей инструкции по применению этого препарата. **С осторожностью:** нарушения функции печени легкой степени тяжести; наследственная предрасположенность к кровотечениям (болезнь фон Виллебранда); стабильные метастазы в головной мозг; терапия антикоагулянтами; венозные тромбоэмболии; перфорации ЖКТ в анамнезе; пациенты, которые ранее подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам; артериальная тромбоэмболия. **Способ применения и дозы:** капсулы принимают внутрь, предпочтительно во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая. **НМРЛ:** рекомендуемая доза препарата ВАРГАТЕФ составляет 200 мг два раза в день с интервалом примерно в 12 часов со 2 по 21 день стандартного 21-дневного цикла лечения доцетакселом. ВАРГАТЕФ не должен применяться в день начала химиотерапии доцетакселом, т.е. в 1 день лечения. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг. После окончания применения доцетаксела можно продолжить терапию препаратом ВАРГАТЕФ до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до развития неприемлемой токсичности. **ИЛФ и ИЗЛ-ССД:** рекомендуемая доза препарата составляет 150 мг два раза в день, приблизительно через каждые 12 часов. Максимальная суточная доза составляет 300 мг. **Побочное действие:** наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями, связанными с приемом нинтеданиба, являются диарея, повышение активности ферментов печени (АЛТ и АСТ), рвота; тошнота, боль в области живота, снижение аппетита, снижение массы тела и повышение уровня ферментов печени – для ИЛФ и ИЗЛ – ССД. **Форма выпуска:** капсулы 100 мг, 150 мг. По 10 капсул в А/А блистер. 6 блистеров в пачке картонной с инструкцией по медицинскому применению. **Условия хранения:** хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C и в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска:** отпускается по рецепту.





# СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

За последние два десятилетия произошло значительное увеличение количества терапевтических средств, доступных для лечения легочной артериальной гипертензии. Доказана эффективность раннего начала терапии у пациентов и необходимость тщательной оценки и последующей переоценки риска. Монотерапия может играть определенную роль в лечении заболевания, однако большинство пациентов следует рассматривать для двойной или тройной терапии

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) остается неизлечимым состоянием, связанным с высокой смертностью, несмотря на прогресс в стратегиях лечения за последние 15 лет. Легочная гипертензия (ЛГ) объединяет в себе группу заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, что приводит к развитию правожелудочковой недостаточности и преждевременной гибели больных. Распространенность разных форм ЛАГ варьирует от 6,6 до 15 (по некоторым источникам — до 60) случаев на 1 млн человек. По данным различных регистров, заболеваемость ЛАГ составляет от 1,1 до 2,4 (в некоторых источниках — до 10) случаев на 1 млн человек в год [1]. Шестой Всемирный симпозиум по легочной гипертензии определяет легочную гипертензию при среднем давлении в легочной артерии

>20 мм рт. ст. [2]. В настоящее время одобренные методы лечения ЛАГ направлены на три ключевые пути патогенеза заболевания: простациклиновый, эндотелиновый и путь оксида азота (рис.1) [3]. Дисбаланс вазоактивных медиаторов играет первостепенную роль в развитии и прогрессировании пролиферативных патологических изменений при ЛАГ. С середины 1990-х годов стала доступна специфическая терапия ЛАГ, и в последнее десятилетие решающее значение приобрело дальнейшее совершенствование использования этих препаратов, в том числе в качестве комбинированной терапии.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЛАГ**  
Если ранее считалось, что ЛАГ развивается вследствие нарушенного сосудистого тонуса в результате дисбаланса вазоконстриктивных и вазодилатирующих медиаторов, то в последние годы стало очевидным, что основной характеристикой па-



**Шостак Надежда Александровна**

заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва



**Клименко Алеся Александровна**

к. м. н., врач-терапевт, ревматолог, доцент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва



**Андрияшкина Дарья Юрьевна**

к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва



**Демидова Наталья Александровна**

к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

тологического процесса является ремоделирование мелких легочных сосудов и артериол. Легочное сосудистое ремоделирование представляет собой комплексный процесс, включающий клеточную пролиферацию, гипертрофию, миграцию клеток, нарушение апоптоза, продукции и деградации межклеточного матрикса [4]. Это определяет интерес к лекарственным препаратам, которые обладают не только сосудорасширяющим, но также и антипролиферативным и антире-моделирующим эффектом. Точные процессы, которые инициируют патологические изменения, наблюдаемые при ЛАГ, до сих пор неизвестны. Пусковым фактором является дисфункция легочных сосудов, приводящая к дисбалансу вазоактивных субстанций и факторов пролиферации. Эндотели-

альная дисфункция приводит к нарушению синтеза вазодилататоров и антипролиферативных веществ, таких как оксид азота (NO) и простаглицлин, гиперэкспрессии вазоконстрикторов и пролиферативных веществ, таких как тромбоксан A2 и эндотелин (ЭТ)-1. Это приводит к ремоделированию сосудов мелкого и среднего калибра: происходит пролиферация клеток интимы и меди, в адвентиции отмечается повышенная выработка внеклеточного матрикса, включая коллаген, эластин, фибронектин и тенаascin. Воспалительные клетки и тромбоциты также могут играть важную роль в формировании ЛАГ, запуская процесс тромбообразования, что еще больше способствует легочной вазоконстрикции и повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС).



Рис. 1  
Ключевые пути патогенеза ЛАГ



ЦЕЛЬ ТЕРАПИИ

Современные цели терапии ЛАГ включают: достижение I или II функционального класса (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), нормализацию размеров и функции правого желудочка (ПЖ), снижение давления в правом предсердии <8 мм рт. ст., повышение сердечного индекса >2,5 л/мин/м², дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы >440 м, нормальные значения натрийуретического пептида. Таким образом, цель терапии — достижение у пациента статуса, соответствующего низкому риску летальности.

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЛАГ

Общие терапевтические мероприятия для больных ЛАГ включают ограничение физической активности, вакцинацию, длительную кислородотерапию и реабилитационные программы. Больным ЛАГ назначают не прямые оральные антикоагулянты (идиопатическая ЛАГ [5]), диуретики (при явлениях застоя в малом круге кровообращения), дигоксин (при тяжелой правожелудочковой недостаточности или тахикардии). В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества

(2015) подход к лечению пациентов с ЛГ должен основываться на индивидуальной оценке риска летальности (табл. 1) [6].

ИССЛЕДОВАНИЯ  
ВАЗОРЕАКТИВНОСТИ И  
АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

Согласно европейским рекомендациям 2015 года оценка вазореактивности показана пациентам с идиопатической ЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов. Для всех остальных форм ЛГ исследование неинформативно. Вазореактивность оценивается исключительно в экспертных центрах

Таблица 1

Стратификация риска летальности пациентов с ЛАГ

| Прогностические факторы (прогнозируемая летальность в течение ближайшего года) | Низкий риск (<5%)                                                                                           | Средний риск (5-10%)                                                                                            | Высокий риск (>10%)                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Клинические признаки правожелудочковой недостаточности                         | Отсутствуют                                                                                                 | Отсутствуют                                                                                                     | Имеются                                                                                                     |
| Прогрессирование симптомов                                                     | Отсутствуют                                                                                                 | Медленное                                                                                                       | Быстрое                                                                                                     |
| Обмороки                                                                       | Отсутствуют                                                                                                 | Редкие, ортостатические обмороки или обмороки при тяжелой физической нагрузке                                   | Повторные, возникают даже при незначительной физической нагрузке                                            |
| Функциональный класс по ВОЗ                                                    | I/II                                                                                                        | III                                                                                                             | IV                                                                                                          |
| Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы                                            | >440 м                                                                                                      | 165–440 м                                                                                                       | <165 м                                                                                                      |
| Спироэргометрия                                                                | • Пиковый VO <sub>2</sub> >15 мл/мин/кг (>65% от прогнозируемого)<br>• Угол наклона VE/VCO <sub>2</sub> <36 | • Пиковый VO <sub>2</sub> 11–15 мл/мин/кг (>65% от прогнозируемого)<br>• Угол наклона VE/VCO <sub>2</sub> 36–44 | • Пиковый VO <sub>2</sub> <11 мл/мин/кг (>65% от прогнозируемого)<br>• Угол наклона VE/VCO <sub>2</sub> >44 |
| Уровень BNP в сыворотке крови                                                  | <50 нг/л                                                                                                    | 50–300 нг/л                                                                                                     | >300 нг/л                                                                                                   |
| Уровень NT-proBNP в сыворотке крови                                            | <300 нг/л                                                                                                   | 300–1400 нг/л                                                                                                   | >1400 нг/л                                                                                                  |
| Визуализирующие исследования сердца (ЭхоКГ, МРТ сердца)                        | • Площадь ПП <18 см²<br>• Нет перикардialного выпота                                                        | • Площадь ПП 18–26 см²<br>• Нет выпота / минимальный перикардialный выпот                                       | • Площадь ПП >26 см²<br>• Перикардialный выпот                                                              |
| Показатели гемодинамики                                                        | • ДПП <8 мм рт. ст.<br>• СИ >2,5 л/мин/м²<br>• SvO <sub>2</sub> >65%                                        | • ДПП 8–14 мм рт. ст.<br>• СИ 2–2,4 л/мин/м²<br>• SvO <sub>2</sub> 60–65%                                       | • ДПП >14 мм рт. ст.<br>• СИ <2 л/мин/м²<br>• SvO <sub>2</sub> <60%                                         |

Примечание: BNP — натрийуретический пептид; NT-proBNP — терминальный натрийуретический пептид; SvO<sub>2</sub> — насыщение смешаной венозной крови кислородом; VE/VCO<sub>2</sub> — отношение минутного объема дыхания к продукции углекислого газа; VO<sub>2</sub> — потребление кислорода; ДПП — давление в правом предсердии; ПП — правое предсердие; СИ — сердечный индекс

Таблица 2

Классификация ЛГ

|                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)                                                                  | 1.1. Идиопатическая (первичная)<br>1.2. Наследственная<br>1.2.1. Ген BMPR2<br>1.2.2. Другие<br>1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов<br>1.4. Ассоциированная с:<br>1.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани<br>1.4.2. ВИЧ-инфекцией<br>1.4.3. Портальной гипертензией<br>1.4.4. Врожденными пороками сердца (синдром Эйзенменгера)<br>1.4.5. Шистосомозом                             |
| 1а. Веноокклюзионная болезнь легких и легочный капиллярный гемангиоматоз                                    | 1.1. Идиопатическая<br>1.2. Наследуемая<br>1.2.1. EIF2AK4<br>1.2.2. Другие<br>1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов<br>1.4. Ассоциированная с:<br>1.4.1. СЗСТ<br>1.4.2. ВИЧ инфекция                                                                                                                                                                                                              |
| 1b. Стойкая легочная гипертензия новорожденных                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 2. Легочная гипертензия, ассоциированная с поражением левых отделов сердца                                  | 2.1. Систолическая дисфункция<br>2.2. Диастолическая дисфункция<br>2.3. Поражения клапанного аппарата сердца<br>2.4. Врожденная / приобретенная обструкция приносящего / выносящего тракта<br>2.5. Врожденный / приобретенный стеноз легочных вен                                                                                                                                                           |
| 3. Легочная гипертензия, ассоциированная с болезнями легких и / или гипоксемией                             | 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких<br>3.2. Инфекционные заболевания легких<br>3.3. Другие заболевания легких<br>3.4. Нарушения дыхания во время сна<br>3.5. Альвеолярная гиповентиляция<br>3.6. Высокогорная легочная гипертензия<br>3.7. Пороки развития легких                                                                                                                                 |
| 4. Легочная гипертензия, развившаяся вследствие хронических эмболических и / или тромботических заболеваний | 4.1. ХТЭЛГ<br>4.2. Другие обструкции легочной артерии<br>4.2.1. Ангиосаркома<br>4.2.2. Другие внутрисосудистые опухоли<br>4.2.3. Артериит<br>4.2.4. Врожденные аномалии (стенозы ЛА)<br>4.2.5. Паразитарные заболевания                                                                                                                                                                                     |
| 5. Легочная гипертензия неизвестного или смешанного генеза                                                  | 5.1. Миелопролиферативные заболевания, спленэктомия, хроническая гемолитическая анемия<br>5.2. Системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфангиолейомиоматоз<br>5.3. Метаболические расстройства: с нарушением обмена гликогена, патология щитовидной железы, болезнь Гоше<br>5.4. Другие: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ |

с помощью ингаляционного оксида азота/илопроста. Критерием ответа на тест принято считать снижение среднего давления в легочной артерии >10 мм рт. ст. от исходного уровня до абсолютного значения <40 мм рт. ст. при сохранении или увеличении сердечного выброса [6].

Лечение проводится высокими дозами антагонистов кальция дигидропиридинового ряда только после проведения теста.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ  
ЛАГ

Зарегистрированы следующие препараты для лечения ЛАГ:  
/ ингибитор фосфодиэстеразы-5 (иФДЭ-5) — силденафил;  
/ растворимый стимулятор гуанилатциклазы (рГЦ) — риоцигуат;  
/ антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) — бозентан, мацитентан, амбризентан;  
/ аналоги простациклина — илопрост (ингаляционный), эпопростенол (внутривенный, в России не зарегистрирован), трепростинил (подкожный и внутривенный, в России не зарегистрирован);  
/ агонист IP-рецепторов простациклина — селексипаг.  
ЛАГ-специфическую терапию следует начинать в специализированных центрах. В настоящее время комбинированная терапия является основной в лечении пациентов с ЛАГ. Это подтверждено данными масштабных исследований COMPASS-2, SERAPHIN, AMBITION, GRIPHON [7].

ПАЦИЕНТ, КОТОРОМУ  
ПОКАЗАНА ТАРГЕТНАЯ  
ТЕРАПИЯ ЛАГ

В клинической классификации (табл. 2) выделяют 5 групп ЛГ, разделение которых основано на общности патофизиологических и гемодинамических характеристик, а также на единых подходах к лечению. Специфическая терапия



ЛАГ показана пациентам 1-й и 4-й групп [8].

Многопараметрический подход к стратификации риска необходим для определения начальной терапии и последующего ответа на терапию.

Стратификация рисков рассматривалась в нескольких крупных регистрах и исследованиях. В рекомендациях Европейского общества кардиологов и пульмонологов (ESC/ERS 2015) 2015 года используется метод многопараметрической стратификации риска для определения пациентов с низким, средним и высоким риском смертности, и эти переменные могут использоваться для периодической оценки терапевтического ответа на препараты [6].

Дисбаланс оксида азота, простагличлина и эндотелина играет центральную роль в развитии и распространении заболевания сосудов у пациентов с ЛАГ, поэтому современная фармакотерапия включает эти три пути. Было проведено более 40 рандомизированных исследований, оценивающих преимуществ этих методов лечения. Хотя первоначальные исследования в качестве основных конечных точек использовали улучшение в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ), более современные исследования сосредоточены на оценке прогрессирования заболевания и клинического ухудшения в качестве основных результатов и включают большее число пациентов [9].

**ПУТЬ ОКСИДА АЗОТА**

Оксид азота связывается с растворимой гуанилатциклазой и приводит к образованию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что вызывает вазодилатацию артериол, подавляет пролиферацию клеток и способствует ремоделированию сосудов. Ингибирование фосфодиэстеразы-5 предотвращает деградацию цГМФ. Силденафил

**В рекомендациях ESC/ERS 2015 используется метод многопараметрической стратификации риска для определения пациентов с низким, средним и высоким риском смертности, и эти переменные могут использоваться для периодической оценки терапевтического ответа на препараты**

является иФДЭ-5, который продемонстрировал краткосрочную клиническую эффективность при лечении ЛАГ.

Силденафил зарегистрирован для лечения ЛАГ в дозе 20 мг 3 раза в день. В проведенных исследованиях препарат показал эффективность в отношении улучшения гемодинамических показателей и функционального класса по ВОЗ, увеличения дистанции в тесте 6-минутной ходьбы. Данные контролируемых исследований об эффективности силденафила при длительном применении отсутствуют. Интересно отметить, что у пациентов, получавших более высокие дозы силденафила (80 мг 3 раза в сутки), не наблюдалось дополнительного улучшения физической работоспособности. Применение силденафила в любых дози-

ровках, кроме 20 мг 3 раза в сутки, относится к категории «off-label». Большинство побочных эффектов, связанных с группой силденафила, такие как покраснение, диспепсия и диарея, не были дозозависимыми.

**Стимулятор растворимой гуанилатциклазы**

Риоцигуат — стимулятор растворимой гуанилатциклазы, он действует независимо от оксида азота, способствуя положительному ремоделированию сосудов и легочной вазодилатации. Эффект препарата заключается в повышении биосинтеза цГМФ посредством прямой стимуляции растворимой гуанилатциклазы подобно NO и путем повышения чувствительности фермента в условиях низких концентраций эндогенного NO. В 12-недельном регистрационном ис-

следовании PATENT-1 показано, что применение риоцигуата улучшало дистанцию в Т6МХ, ФК по ВОЗ, гемодинамические показатели и увеличивало время до клинического ухудшения [10].

На данный момент имеются данные о долгосрочном применении риоцигуата в открытом продолжении исследования PATENT-2, но не в контролируемых исследованиях. Риоцигуат продемонстрировал эффективность как в лечении ЛАГ, так и хронической тромбозэмболической ЛГ (в том числе неоперабельной или резидуальной) повышением толерантности к физической нагрузке и уменьшением времени до клинического ухудшения [11]. Лечение обычно начинают в дозе 1 мг 3 раза в сутки с последующим постепенным наращиванием дозы до целевой — 2,5 мг 3 раза в сутки. Наиболее частым побочным эффектом риоцигуата является гипотензия и обморок.

**ЭНДОТЕЛИНОВЫЙ МЕХАНИЗМ ПАТОГЕНЕЗА ЛАГ**

ЭТ-1 — длительно действующий пептид, который вырабатывается эндотелиальными клетками сосудов и бронхоальвеолярными клетками и является мощным вазоконстриктором. Установлено, что повышенный уровень ЭТ-1 способствует прогрессированию заболевания. ЭТ-1 вызывает пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста, цитокинов, биологически активных веществ. Синтез ЭТ-1 повышается под влиянием гипоксии, некоторых вазоактивных веществ и цитокинов. Эффекты ЭТ реализуются путем взаимодействия с рецепторами 2 типов — ЭТА и ЭТВ. В основе патогенеза ЛАГ лежит работа рецепторов обоих видов. Большинство ЭТА-рецепторов находятся на гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов и фибробластах и отвечают за пролиферацию и вазоконстрик-

цию. ЭТВ-рецепторы находятся на ГМК сосудов, эндотелиальных клетках, фибробластах и макрофагах. Связывание ЭТ с рецепторами ЭТА и ЭТВ на ГМК сосудов приводит к пролиферации и вазоконстрикции [12].

**Антагонисты рецепторов эндотелина**

Лекарственные препараты, блокирующие рецепторы ЭТ, называются антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ). Для лечения ЛАГ применяют 2 класса АРЭ: двойные антагонисты (блокируют сразу 2 типа рецепторов) — к ним относятся бозентан и мацитентан; другие являются селективными ингибиторами ЭТА-рецепторов — к ним относится амбризентан. Бозентан — неселективный АРЭ, который в России применяется более 10 лет для ЛАГ-специфической терапии при идиопатической легочной артериальной гипертензии (ИЛАГ), легочной гипертензии при системных заболеваниях соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ) и ЛАГ при синдроме Эйзенменгера, он «старейший» среди препаратов данной группы. Было показано, что бозентан повышал переносимость физических нагрузок и выживаемость больных ЛАГ, снижал риск прогрессирования функциональных нарушений, увеличивая время до клинического ухудшения. Начальная доза бозентана составляет 62,5 мг два раза в день с последующим увеличением дозы через 4 недели до 125 мг два раза в день. Эффективность оценивают через 8 недель лечения. В краткосрочных контролируемых исследованиях показано, что бозентан уменьшает клинические проявления заболевания, улучшает гемодинамические показатели и увеличивает время до клинического ухудшения. Однако в исследовании COMPASS-2 бозентан не оказывал существенного влияния на течение заболевания у пациентов, которые уже

получали силденафил. Возможной причиной таких неожиданных результатов служит фармакокинетическое межлекарственное взаимодействие, поскольку бозентан ускоряет клиренс силденафила за счет индукции цитохрома P450 3A4. Кроме того, применение бозентана характеризуется гепатотоксическими эффектами. В исследовании COMPASS-2, после периода наблюдения средней продолжительностью 38 месяцев, повышение уровня трансаминаз (>3 раз от верхней границы нормы, ВГН) отмечено у 21,8% пациентов, получавших бозентан.

Наиболее частые побочные эффекты бозентана: головная боль, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, назофарингит, приливы, артериальная гипотензия; наиболее серьезные: нарушения функции печени — повышение уровня трансаминаз, увеличение щелочной фосфатазы, солей желчных кислот в плазме и снижение уровня гемоглобина ниже 110 г/л. Необходимо учитывать межлекарственные взаимодействия, а также потенциально тератогенный эффект и способность снижать концентрацию гормональных контрацептивов (противопоказан при беременности и для женщин репродуктивного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции). Вследствие неблагоприятных результатов при длительном применении, а также гепатотоксичности и возможных клинически значимых межлекарственных взаимодействий, бозентан утратил свое значение как АРЭ первого выбора у пациентов с впервые выявленной ЛАГ. Мацитентан — пероральный АРЭ двойного действия, является пиримидинпропилсульфамидом и характеризуется особыми физико-химическими свойствами, оптимизированными для достижения



высокого сродства к рецепторам эндотелина в липофильной среде и, как следствие, улучшения проникновения в ткани. Суточная доза 10 мг. Период полувыведения мацитентана составляет порядка 16 часов, а его активного метаболита — примерно 48 часов. Это позволяет назначать режим однократного дозирования мацитентана. Результаты клинических исследований продемонстрировали, что мацитентан имеет достаточно низкий потенциал развития нежелательных реакций. Не отмечено клинически значимого воздействия препарата у пациентов со сниженной функцией печени или почек, поэтому корректировки дозы не требуется.

Одно из наиболее значимых исследований по оценке эффективности применения мацитентана при ЛАГ — SERAPHIN с результатами его вторичного анализа [13]. Показано, что терапия мацитентаном в дозе 10 мг в сутки, независимо от наличия / отсутствия базовой специфической ЛАГ-терапии, по сравнению с плацебо статистически значимо (на 45%) снижает риск возникновения «событий» заболеваемости и смерти. Мацитентан значительно улучшает клинически важные исходы, включая тест 6-минутной ходьбы и ФК по ВОЗ, оказывает стойкий терапевтический эффект в отношении легочной гемодинамики, статистически значимо снижает риск, частоту и продолжительность госпитализаций, связанных с ЛАГ. Показано, что мацитентан может применяться в качестве моно- и комбинированной терапии. Кроме того, препарат хорошо переносится и имеет благоприятный профиль безопасности. Наиболее частые побочные эффекты: головная боль, назофарингит и анемия. Периферических отеков и повышения уровня печеночных ферментов не отмечается. Полу-

ченные данные позволяют сделать вывод, что мацитентан — эффективный препарат терапии первого ряда для улучшения отдаленных исходов у пациентов как с впервые выявленной ЛАГ, так и с ЛАГ, диагностированной ранее [14]. Амбризентан — селективный АРЭ не сульфонамидной структуры, одобренный в нашей стране для лечения больных с ЛАГ ФК II-III в дозе 5 и 10 мг. Показано, что лечение амбризентаном оказывает благоприятный эффект на переносимость физической нагрузки как в моно-, так и в комбинированной терапии. Кроме того, комбинированная терапия с амбризентаном положительно влияет на долгосрочные исходы. Основной побочный эффект — периферические отеки. Гепатотоксичные эффекты и клинически значимые лекарственные взаимодействия не выявлены. Учитывая тератогенный эффект, амбризентан противопоказан при беременности и для женщин репродуктивного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции.

## Полученные данные позволяют сделать вывод, что мацитентан — эффективный препарат терапии первого ряда для улучшения отдаленных исходов у пациентов как с впервые выявленной ЛАГ, так и с ЛАГ, диагностированной ранее

### ПРОСТАЦИКЛИНОВЫЙ МЕХАНИЗМ ПАТОГЕНЕЗА ЛАГ

#### Аналоги простаглицлина

Простаглицлины высвобождаются эндотелиальными клетками и способствуют легочной вазодилатации, обладают антитромботическими и антипролиферативными свойствами [15].

Ингаляционный илопрост — один из представителей данной группы препаратов, зарегистрированных в России. При применении ингаляционного илопроста в виде монотерапии в исследовании AIR-1 показано увеличение переносимости физической нагрузки. Данные об эффективности илопроста в комбинации с другими препаратами противоречивы. Результаты долгосрочного применения в контролируемых исследованиях отсутствуют.

Однако у данного препарата есть ряд ограничений в применении. Ингаляционная форма илопроста имеет период полувыведения 5–25 минут, в связи с чем требуется 6–9 ежедневных сеансов ингаляции в

## НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛАГ С ОПСАМИТА

РАННИЙ  
СТАРТ | **ОПСАМИТ**  
МАЦИТЕНТАН



**60%**

Снижение риска прогрессирования ЛАГ при раннем\* назначении Опсамита в монотерапии<sup>2</sup>

**38%**

Снижение риска прогрессирования ЛАГ при добавлении Опсамита к терапии иФДЭ-5<sup>3</sup>

**77%**

Снижение риска госпитализаций, связанных с ЛАГ, при раннем\* назначении Опсамита в монотерапии<sup>2</sup>

**37%**

Снижение риска госпитализаций, связанных с ЛАГ, при добавлении Опсамита к терапии иФДЭ-5<sup>3</sup>

#### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ОПСАМИТ\*

Регистрационный номер: ЛП-003310. Торговое название: Опсамит®. Международное непатентованное название: мацитентан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство - эндотелиновых рецепторов антагонист. Показания: Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) II–III функциональных классов (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Для длительного лечения в монотерапии или в составе комбинации, у взрослых пациентов с: первичной (идиопатической и наследственной) ЛАГ; ЛАГ и компенсированным врождённым неосложнённым пороком сердца; ЛАГ и заболеваниями соединительной ткани. Противопоказания: повышенная чувствительность к мацитентану и/или любому из компонентов препарата; редко встречающаяся врождённая непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, или повышенная чувствительность к белку сои; беременность; грудное вскармливание; применение препарата у женщин с сохранённым детородным потенциалом, не пользующихся надёжными методами контрацепции; тяжёлая степень печеночной недостаточности (10 баллов и выше по шкале Чайлд-Пью), как в случае диагностированного цирроза печени, так и без него; исходное повышение активности «печёночных» трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), в том числе, и при необходимости диализа; возраст до 18 лет. С осторожностью: анемия тяжёлой степени перед началом лечения препаратом Опсамит; у пациентов с ЛАГ I ФК по классификации ВОЗ; у пациентов старше 75 лет; нарушение функции печени умеренной степени (7 – 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, применением лекарств и токсинов; при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир); при совместном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например рифампицин, Зверобой продырявленный, карбамазепин, фенитоин). Дозы: внутрь 10 мг (1 таблетка) 1 раз в день, целиком, запивая достаточным количеством воды. Побочное действие: назофарингит, бронхит, фарингит, гриппоподобный синдром, инфекции мочевыводящих путей, головная боль, анемия, реакции гиперчувствительности, выраженное снижение артериального давления, «заложенность» носа, периферические отеки/задержка жидкости, повышение активности «печёночных» трансаминаз, снижение гемоглобина, лейкопения, тромбоцитопения. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

ООО «Джонсон & Джонсон». 121614, г. Москва, Крылатская улица, д. 17 к. 2. Тел. +7 495 7558357. Эл. почта: drugsafety@its.jnj.com

\* Пациенты, у которых диагноз установлен ≤ 6 мес.

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; иФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа; ЛАГ — лёгочная артериальная гипертензия; ФК — функциональный класс.

Литература: 1. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. Eur Heart J 2016; 37: 67–119. 2. Simonneau G. et al. Eur Respir J 2015; 46 (6): 1711–20. 3. Jansa P., Pulido T. Am J Cardiovasc Drugs 2018; 18: 1–11.

4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опсамит®. Регистрационный номер ЛП-003310.

**ACTELION** | A JANSSEN PHARMACEUTICAL COMPANY  
OF **Johnson & Johnson**

ООО «Джонсон & Джонсон»  
121614, г. Москва, Крылатская улица, д. 17 к. 2  
Тел. +7 495 7558357 Эл. почта: drugsafety@its.jnj.com





**Селексипаг (Апбрави) — первый и единственный одобренный в мире пероральный селективный агонист IP-рецепторов простаглицина — показан для длительного лечения ЛАГ II-IV функциональных классов по классификации ВОЗ**

Рис. 2  
Алгоритм лечения пациентов с ЛАГ

соответствии с индивидуальной потребностью пациента и переносимостью препарата. В зависимости от применяемой дозы препарата продолжительность сеанса ингаляции составляет от 4 до 10 мин. Для выполнения каждой ингаляции необходимо использовать новую ампулу с илопростом. Содержимое ампулы необходимо полностью перелить в камеру небулайзера непосредственно перед использованием. Необходимо строго соблюдать инструкции по гигиене и очистке ингалятора. Неиспользованный для ингаляции раствор не подлежит

дальнейшему применению. Частой местной нежелательной реакцией при ингаляционном пути введения илопроста является кашель, который ограничивает применение препарата. Также при ингаляции илопростом может повышаться риск развития бронхоспазма.

**Агонист IP-рецепторов простаглицина**  
IP-рецептор — рецептор, связанный с G-белком на гладких мышцах сосудов и на поверхности тромбоцитов, который при активации индуцирует сосудистую релаксацию. Селексипаг (Апбрави) — первый и единственный одобренный в мире пероральный селективный агонист IP-рецепторов простаглицина — показан для длительного лечения ЛАГ II-IV функциональных классов по классификации ВОЗ у взрослых пациентов с целью предотвращения прогрессирования заболевания. Эффективен как в моно-, так и в комбинированной терапии. Селексипаг рекомендован также для терапии в комбинации с АРЭ и / или иФДЭ-5 [16]. Селексипаг применяют дважды в сутки, при этом доза титруется индивидуально, в диапазоне от 200 до 1600 мкг дважды в день. Дозу увеличивают с шагом 200 мкг 2 раза в день обычно с периодичностью 1 раз в неделю. Преимущество селексипага было значительным при низких, умеренных и высоких дозах и, возможно, отражало вариабельность плотности рецепторов простаглицина среди различных пациентов. Селексипаг обеспечивает долгосрочные результаты лечения даже у тех пациентов, которые уже получают базовую терапию ЛАГ одним или двумя препаратами. Вместе с хорошей переносимостью это делает Апбрави вариантом лечения, который действительно может качественно изменить подход к терапии многих пациентов с ЛАГ.

**Доказана эффективность раннего начала терапии у пациентов с ЛАГ и необходимость тщательной оценки и последующей переоценки риска. У пациентов с симптомами II и III ФК по ВОЗ должна быть строго рассмотрена комбинированная терапия**

**СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ЛАГ**  
Алгоритм лечения пациентов с ЛАГ представлен на схеме (рис. 2). Согласно Кельнской согласительной конференции 2018 года пациентам с впервые выявленной «классической» ЛАГ и низким / средним риском смертности следует сразу назначать комбинированную терапию, включающую АРЭ + иФДЭ-5 или АРЭ + стимулятор растворимой гуанилатциклазы. Использование монотерапии у таких больных больше не считается целесообразным. У пациентов со средним риском и начатой ранее монотерапией ЛАГ рекомендуется эскалация лечения до двойной или даже тройной комбинации. Возможно усиление лечения путем присоединения селексипага или ингаляционного илопроста [7]. У пациентов с высоким риском летальности рекомендуется начинать лечение с тройной комбинации, включающей АРЭ+иФДЭ-5+ аналог простаглицина. Начальная комбинированная терапия не рекомендуется пожилым пациентам при наличии сопутствующей сердечно-легочной пато-

логии. Инициация терапии в этом случае начинается с монотерапии с последующей оценкой возможности комбинированного лечения. Осторожность обусловлена данными регистров о высокой частоте прекращения лечения из-за нежелательных реакций.

**Трансплантация легких**  
Трансплантация легких может быть рекомендована пациентам со средним и высоким риском и рефрактерным течением ЛАГ, несмотря на комбинированное лечение. В настоящее время стандартом считается билатеральная трансплантация легких, при которой годовая выживаемость после операции в специализированном центре составляет >90%. Восстановление функции правого желудочка происходит в ранние сроки после трансплантации.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**  
За последние два десятилетия произошло значительное увеличение количества терапевтических средств, доступных для лечения ЛАГ. Доказана эффективность ран-



него начала терапии у пациентов с ЛАГ и необходимость тщательной оценки и последующей переоценки риска. У пациентов с симптомами II и III ФК по ВОЗ должна быть строго рассмотрена комбинированная терапия, если только пациент не находится в группе низкого риска, где монотерапия может быть первоначальным подходом. В то время как предшествующие методы лечения были направлены на оценку толерантности к физическим нагрузкам, более современные исследования сосредоточены на влиянии на заболеваемость и смертность в больших исследуемых популяциях. Раннее распознавание заболевания может также помочь затормозить его прогрессирование при соответствующем медицинском лечении. Несмотря на эти достижения, ЛАГ остается болезнью, характеризующейся значительной смертностью, и продолжающиеся усилия по остановке прогрессирования заболевания с помощью новых методов терапии могут дать дополнительную надежду пациентам с ЛАГ.

#### Литература

1. Шостак Н.А., Клименко А.А., Андрияшкина Д.Ю., Демидова Н.А. Место антагонистов рецепторов эндотелина в лечении легочной гипертензии // Consilium Medicum. 2019. № 21 (12). С. 74-80. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190424.
2. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S., et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension // Eur Respir J. 2019. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Итоги Европейского кардиологического конгресса кардиологов 2015 года: новая версия рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии // Евразийский кардиологический журнал. 2015. № 4. С. 3-12.
4. Rubin L.J. Therapy of pulmonary hypertension: the evolution from vasodilators to antiproliferative agents // Am J Respir Crit Care Med. 2002 Nov 15. No. 166 (10). P. 1308-9.
5. Olsson K.M., Delcroix M., Ghofrani H.A., et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA) // Circulation. 2014. No. 129. P. 57-65.
6. Galiè N., Hoeper M.M., Humbert M., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // Eur Heart J. 2016. No. 37 (1). P. 67-119.
7. Hoeper M.M.1, Apitz C.2, Grünig E.,3 et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018 // Int J Cardiol. 2018 Dec 1. No. 272. P. 37-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.082. Epub 2018 Aug 25.
8. Parikh V., Bhardwaj A., Nair A. Pharmacotherapy for pulmonary arterial hypertension // J Thorac Dis. 2019. No. 11 (Suppl 14). S. 1767-1781. doi: 10.21037/jtd.2019.09.14.
9. Sitbon O., Channick R., et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension // N. Engl. J. Med. 2015. No. 373. P. 2522-2533.
10. Ghofrani H.A., Galiè N., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension // N Engl J Med. 2013. No. 369 (4). P. 330-340. doi:10.1056/NEJMoa1209655.
11. Humbert M., Coghlan J.G., Ghofrani H.A., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2 // Ann Rheum Dis. 2017. No. 76 (2). P. 422-426.
12. McLaughlin V.V., Shah S.J., Souza R., et al. Management of pulmonary arterial hypertension // J Am Coll Cardiol. 2015. No. 65. P. 1976-97.
13. Galiè N., Channick R.N., Frantz R.P., et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J. 2019. No. 53. P. 180-9.
14. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N., et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension // N Engl J Med. 2013. No. 369. P. 809-18.
15. Humbert M., Ghofrani H.A. The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension // Thorax. 2016. No. 71. P. 73-83.
16. Sitbon O., Gombert-Maitland M., Granton J., et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J. 2019. doi: 10.1183/13993003.01908-2018.

## Первый и единственный пероральный селективный агонист IP-рецепторов простаглицина<sup>1</sup>

# БУДЬ ВПЕРЕДИ

На **64%** снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ на ранней стадии в тройной комбинированной терапии<sup>3</sup>

На **40%** снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у всех пациентов с ЛАГ независимо от линии терапии<sup>2</sup>

**Апбрави**  
селексипаг

#### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ АПБРАВИ<sup>4</sup>

Регистрационный номер: ЛП-005577. Торговое наименование: Апбрави. Международное непатентованное наименование: селексипаг. Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Показания: Апбрави показан для длительного лечения лёгочной артериальной гипертензии у взрослых пациентов (ЛАГ, группа I по классификации ВОЗ) II-IV ФК по классификации ВОЗ, с целью предотвращения прогрессирования заболевания. Апбрави эффективен в комбинации с АРЭ и/или иФДЭ-5, или в составе тройной терапии с АРЭ и иФДЭ-5, или в монотерапии. Эффективность Апбрави доказана в отношении идиопатической и наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, ЛАГ, ассоциированной с компенсированным простым врождённым пороком сердца. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему и вспомогательным веществам; тяжёлая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда, перенесённый в течение предшествующих 6 месяцев; декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии пристального наблюдения врача; тяжёлые нарушения сердечного ритма; цереброваскулярные заболевания (например, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт), перенесённые в течение предшествующих 3 месяцев; врождённые или приобретённые пороки сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, не связанными с ЛАГ; совместное применение с мощными ингибиторами CYP2C8 (например, гемфиброзилом); беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). С осторожностью: у пациентов с артериальной гипотензией, у пациентов с веноокклюзионной болезнью лёгких, при совместном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP2C8 (например, клопидогрелем, деферазироксом, терифлуномидом), у пациентов старше 75 лет (ограниченный опыт применения), у пациентов с нарушением функции печени тяжёлой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью), у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени (pСКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), у пациентов с гипертиреозом и у женщин детородного возраста. Способ применения и дозы: Апбрави применяют внутрь 2 раза в сутки (утром и вечером), запивая необходимым количеством воды. Титрование дозы. Для каждого пациента с помощью титрования дозы должна быть подобрана индивидуальная максимальная переносимая доза, в диапазоне от 200 мкг 2 раза в день до 1600 мкг 2 раза в день (индивидуальная поддерживающая доза). Рекомендуемая начальная доза – 200 мкг 2 раза в день с интервалом примерно 12 ч между приёмами. Дозу увеличивают с шагом 200 мкг 2 раза в день, обычно с периодичностью 1 раз в неделю. В начале терапии и в начале каждого этапа повышения дозы рекомендуется принимать первую дозу вечером. Побочное действие: наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями являются головная боль, диарея, тошнота, рвота, боль в челюсти, боль в конечностях, артралгия, приливы крови к лицу и верхней половине тела. Данные реакции наиболее часто наблюдаются во время титрования дозы. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

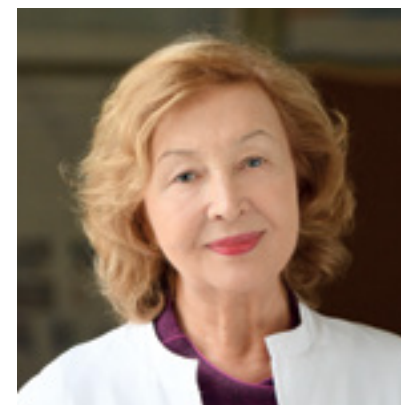
**Сокращения:** АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина, ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения, иФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, ЛАГ – лёгочная артериальная гипертензия, ФК – функциональный класс.

**Литература:** 1. Noel ZR et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Am J Health-Syst Pharm.* 2017; 74:1135-41. 2. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al; for the GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Eng J Med.* 2015;373(26):2522-2533. 3. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018;18(1):37-47. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апбрави. Регистрационный номер ЛП-005577.



# БОЛЬ В СПИНЕ: ДЕГЕНЕРАЦИЯ ИЛИ ВОСПАЛЕНИЕ?

Боль в спине — глобальная социально-экономическая проблема в здравоохранении и самая частая причина инвалидизации во всем мире. Понимание патогенеза боли в спине открывает перед клиницистами новые горизонты комплексной противовоспалительной, анаболической и антикатаболической терапии с использованием современных препаратов хондротерапевтического действия



**Шостак  
Надежда  
Александровна**

заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Распространенность такого недуга, как боль в спине (БС), и финансовое бремя от этого заболевания увеличиваются в популяции с возрастом [1]. Около 85% обращающихся к врачам амбулаторного звена — пациенты с неспецифической БС. В качестве наиболее распространенных анатомических источников неспецифической БС выделяют межпозвоночный диск (МПД), фасеточные суставы, крестцово-подвздошные суставы, мышцы спины и связки. Из-за сложности иннервации позвоночного столба и окружающих его структур верификация причины неспецифической (скелетно-мышечной) БС может быть затруднена. Сложность диагностики также связана с тем, что изменения, выявляемые при инструментальной визуализации суставного аппарата позвоночника, не обязательно коррелируют с болью [2, 3]. Некоторые авторы признают, что люди старше 30 лет имеют ту или

иную форму структурного повреждения МПД, однако это не всегда сопровождается болью. Исследователи характеризуют этот процесс как «естественное старение». Действительно, на сегодняшний день нет однозначной связи структурных нарушений с интенсивностью и продолжительностью БС. Анализ данных, включающий 33 исследования с участием более чем 3000 пациентов без анамнестических указаний на БС, показал высокую частоту дегенеративных изменений при магнитно-резонансной томографии (МРТ) позвоночника [4]. Однако связь БС с дегенеративным поражением суставного аппарата позвоночника, включающего МПД и фасеточные суставы, не вызывает сомнений. Исследование, посвященное изучению МРТ пациентов с персистирующим течением БС, выявило дегенерацию МПД у 87% участников [5]. Кроме того, у больных с продвинутой стадией дегенерации МПД вероятность развития БС повышается в 3,2 раза [6].



В течение десятилетий господствующей гипотезой дегенерации МПД была биомеханическая теория: «износ» или повторная микротравматизация воспринимались основными факторами дегенеративного поражения диска. Последние научные данные опровергают основополагающий вклад биомеханических факторов в развитие дегенерации МПД [7]. Появились высказывания об очень ранней стадии структурного поражения МПД, при которой нет еще настолько выраженной дегидратации пульпозного ядра (ПЯ), чтобы уменьшалась высота, но значимо меняются механофункции диска или так называемое биомеханическое поведение диска. В качестве раннего маркера дегенерации используется критерий удлинения времени сжатия или деформации МПД при нагрузке, т. е. замедление восстановления высоты диска после прекращения воздействия. Подтверждение этому было получено в эксперименте: в пульпозное ядро вводился фермент (хондроитиназа), разрушающий гликозаминогликаны. Динамика контента «вода — гликозаминогликан» в ПЯ при минимальных отрицательных сдвигах сказывалась на биомеханических свойствах МПД [8]. В настоящее время под дегенерацией МПД понимают многофакторный процесс, на развитие которого влияют биомеханические, метаболические, генетические факторы, а также факторы окружающей среды (вибрация, курение). Установлено, что в матриксе ПЯ появляются изменения, обусловленные старением. Пусковым механизмом дезорганизации межклеточного вещества является снижение проницаемости замыкательных пластин в процессе роста тела позвонка, что приводит к уменьшению диффузии питательных веществ и повреждению ПЯ, а

затем и фиброзного кольца (ФК). При этом на скорость развития повреждений будут оказывать влияние факторы, ухудшающие сосудистый кровоток: курение, атеросклероз артерий позвоночника, тяжелая повторяющаяся механическая нагрузка, вызывающая коллапс замыкательных пластинок (ЗП). В этом случае поражение МПД происходит одновременно в нескольких отделах позвоночника. Снижение жизнеспособности клеток диска приводит к замедлению скорости синтетических процессов, изменению качества компонентов матрикса: уменьшению количества протеогликанов, нарушению формирования спиралей коллагеновых белков. В ответ на появление денатурированных волокон увеличивается синтез фибронектина, наблюдается тенденция к замене волокон коллагена II типа на волокна I типа во внутренних слоях ФК и в самом ПЯ. Диск приобретает волокнистую структуру, становится жестким, утрачивает амортизирующие свойства и на конечной стадии превращается в аморфную структуру с отсутствием четких границ между ФК и ПЯ. Заключительным этапом структурного повреждения становится прорастание кровеносных сосудов и чувствительных нервных окончаний во внутренние отделы диска. С учетом имеющейся у агрегkana способности ингибировать рост нервов *in vitro*, предполагаемой причиной врастания нервных волокон является снижение содержания протеогликанов (ПГ) в матриксе ПЯ [9]. Снижение гидростатического давления в ПЯ приводит к увеличению вертикальной нагрузки на ФК, что вызывает переориентацию ламелл, коллапс внутренних отделов ФК внутрь ПЯ, появление радиальных трещин, отслоение ФК от замыкательных пластин, повреж-

ждение последних с последующим формированием остеофитов. Под воздействием измененного давления ФК пульпозное ядро вдается в тело позвонка, усиливая повреждение замыкательных пластин и формируя узлы Шморля. Ряд авторов выделяют замыкательные пластины как неотъемлемую часть МПД, которые ограничивают диск по верхней и нижней поверхностям, и, как показывают последние исследования, играют ключевую роль в дегенерации и запуске повреждения костного мозга прилегающих тел позвонков. В замыкательных пластинах гистологически выделяют хрящевой (представленный гиалиновым хрящом, протеогликанами, коллагеном 2 типа и водой) и костный слои (из пористой утолщенной кости), пористость последнего снижается до 40% в центральной части (рис. 1.). Именно это и обуславливает, с одной стороны, максимальный обмен и диффузию питательных веществ в диск в центральной части, а с другой — большую подверженность перепадам напряжения при растяжении и сдавлении во время нагрузки на МПД [9]. В ходе исследований выявлены такие формы повреждения замыкательных пластин, как наиболее распространенные эрозии и узлы Шморля, а также отрывы, кальцификации и краевые дегенерации. Снижение высоты МПД приводит к повышению давления на апофизеальные (фасеточные) суставы [10]. В здоровом позвоночнике фасеточные суставы несут примерно 33% нагрузки. Однако по мере развития дегенерации фасеточного сустава и межпозвонкового диска эта нагрузка увеличивается до 70% [2]. Структурный дефицит, имеющийся у пациентов с БС, вероятно, первичен относительно повреждения или перемещения материала ПЯ через

трещины ФК, которые приводят к стимуляции иммунокомпетентных клеток и их миграции в ткани МПД, что и вызывает формирование боли. С этой точки зрения термин «дегенерация диска» используется в контексте симптоматического (болезненного) состояния — «дегенеративной болезни диска» [11]. Дегенерация МПД характеризуется повышением уровня фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов (ИЛ)-1 $\alpha/\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-17, секретируемых самими клетками диска. Цитокины способствуют деградации матрикса, продукции хемокинов и изменениям в клеточном фенотипе. Высвобождение хемокинов способствует инфильтрации и активации Т- и В-клеток, макрофагов, нейтрофилов и тучных клеток, усугубляя каскад вос-

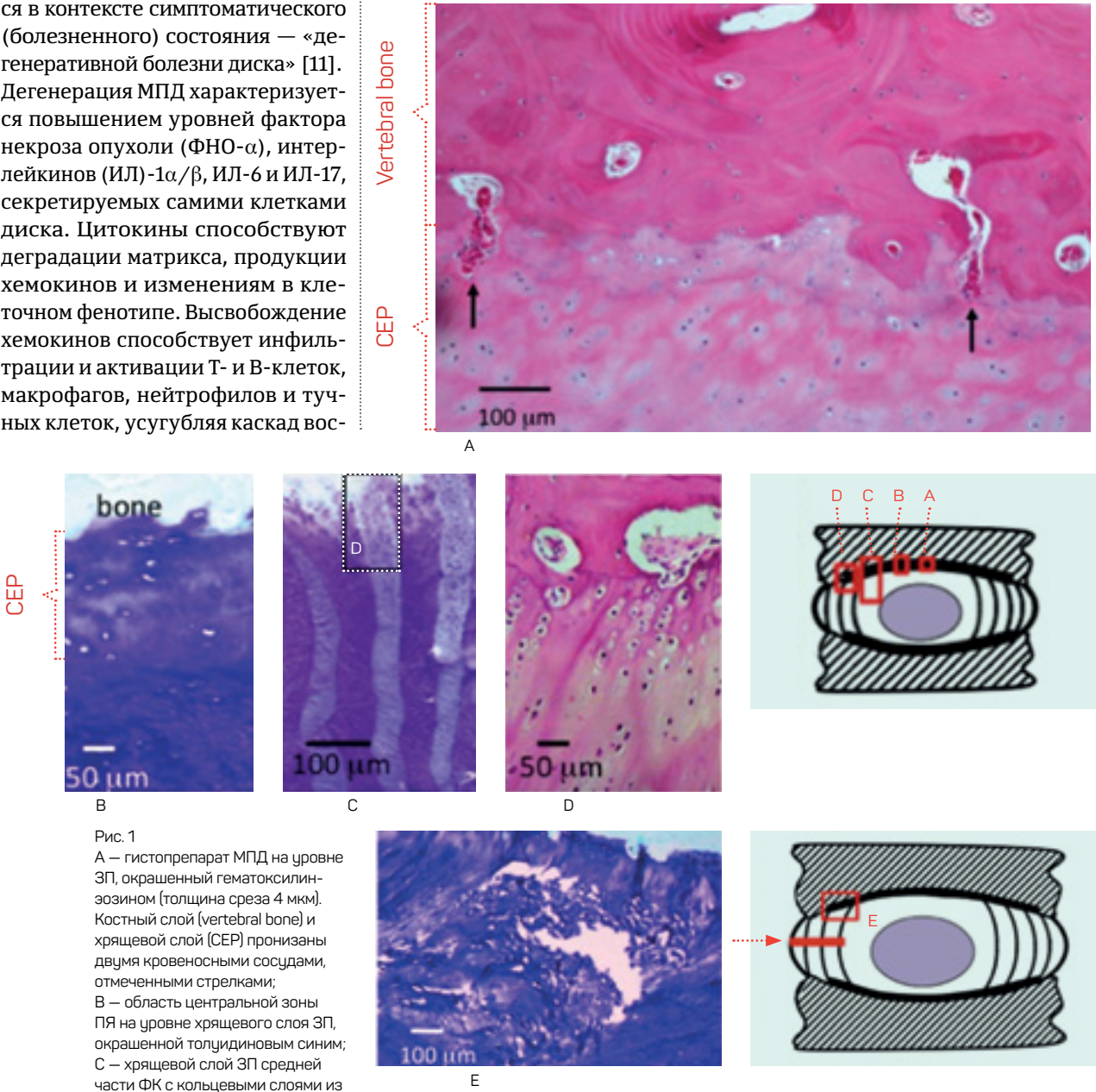
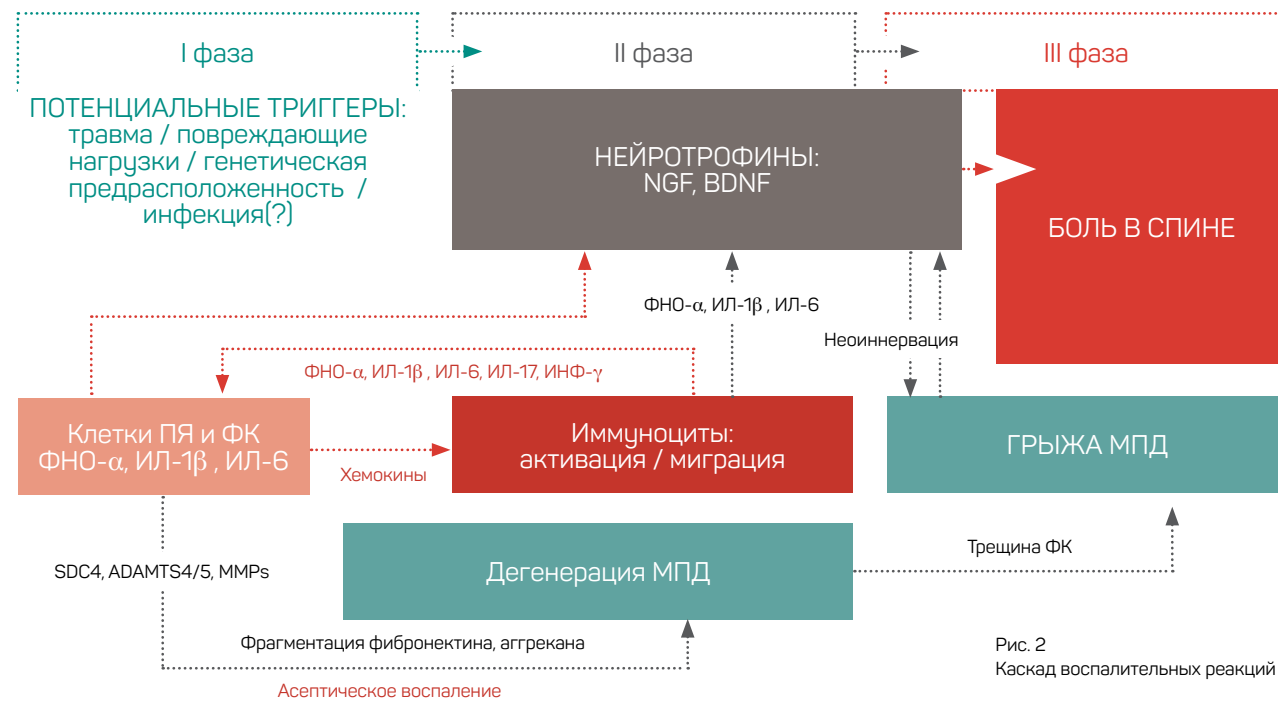


Рис. 1  
А — гистопрепарат МПД на уровне ЗП, окрашенный гематоксилин-эозином (толщина среза 4 мкм). Костный слой (vertebral bone) и хрящевой слой (CER) пронизаны двумя кровеносными сосудами, отмеченными стрелками;  
В — область центральной зоны ПЯ на уровне хрящевого слоя ЗП, окрашенной толудиновым синим;  
С — хрящевой слой ЗП средней части ФК с кольцевыми слоями из центральной части МПД;  
D — тот же участок (C) в более крупном масштабе;  
Е — область кистозной дегенерации, примыкающая к центральной части хрящевого слоя ЗП, область пораженного диска обозначена на схеме диска [23].





палительных реакций (рис. 2) [11]. Миграция иммунитов в МПД сопровождается внедрением сосудов и нервных волокон. В воспалительной среде нейрогенные факторы (в частности, фактор роста нервов — nerve growth factor, NGF) и нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), генерируемые диском и иммунными клетками, индуцируют экспрессию катионных каналов ганглия дорсального корешка. Деполяризация этих каналов, вероятно, индуцирует дискогенную и корешковую боль и усиливает опосредованный цитокинами дегенеративный каскад [11]. В нескольких исследованиях сообщалось о различиях в спектре воспалительных цитокинов у пациентов с различными вариантами течения БС. Изменения касались системных уровней маркеров воспаления, включая интерлейкин ИЛ-6, ФНО-α и С-реактивный белок. Li и соавт. показали, что повышение уровня ИЛ-6 и снижение ИЛ-10 в периферической крови у пациентов с

хроническим вариантом течения БС, возможно, определяют некоторые патофизиологические механизмы заболевания. Повышение уровня ИЛ-6 при хронической БС коррелирует с уровнем интенсивности боли. Кроме того, продукция ноцицептивных хемокинов CCL2 (C-C motif ligand 2), CCL3 и CCL4, а также растворимого Е-селектина значительно увеличивается у пациентов с острым и хроническим вариантами БС [13]. Интересен факт высокой частоты встречаемости БС у пациентов с умеренными дегенеративными изменениями МПД и гиперинтенсивным сигналом на магнитно-резонансных томограммах, что свидетельствует о наличии асептического дисцита с высокой экспрессией цитокинов у данной когорты пациентов. Снижение активности воспалительных медиаторов при грубой дегенерации МПД может быть связано со снижением числа клеток МПД и их метаболической активности [13]. Все больше научных данных свидетельствует в пользу того, что дегенерация МПД является стадией

остеоартрита (ОА) позвоночника (спондилоостеоартрит) и развивается через призму физиологического старения у генетически детерминированных лиц. Существует несколько подходов к классификации ОА позвоночника. Ряд авторов к характерным признакам спондилоостеоартрита относит наличие сужения межпозвонкового пространства и рост остеофитов тел позвонков заинтересованного сегмента. По мнению других исследователей, ОА позвоночника сочетает в себе дегенеративную болезнь диска (грыжи, протрузии), снижение высоты межпозвонкового пространства и остеофиты тел позвонков. Кроме того, под ОА позвоночника понимают также изолированную патологию фасеточных суставов [14]. Этиология ОА позвоночника, вероятно, вторична по отношению к его многофакторному патогенезу. Генетическая предрасположенность, эпигенетика, диетические нарушения, пол и этнические различия лежат в основе развития заболевания. Возраст пациента, недостаточная

сила мышц спины, сниженная и избыточная физическая активность, нарушения эргономики являются провоцирующими факторами развития ОА. Кроме того, врожденные аномалии — сагиттальная ориентация фасеточных суставов, изменения глубины поясничного лордоза (гипо-, гипер-) также способствуют развитию остеоартрита [15]. Выбор терапевтической тактики БС на современном этапе возможен благодаря пониманию природы дегенерации, складывающейся из взаимодействия физических, биомеханических и иммунологических механизмов, а также из развития каскада воспалительных биомаркеров в позвоночно-двигательном сегменте при его структурных изменениях. Оценка вклада структурных нарушений в генез БС, влияния факторов риска позволяет оптимизировать тактику ведения больных и находить новые терапевтические решения, препятствующие прогрессированию болезни [16,17]. Одна из терапевтических стратегий лечения БС, ассоциированной с дегенерацией МПД, — восстановление способности диска синтезировать полноценный внеклеточный матрикс, богатый протеогликанами. Регенерация тканей диска проводится с помощью специализированных биоматериалов или факторов роста [18]. Однако поддержание оптимальной среды метаболизма питательных веществ для жизнедеятельности и функционирования клеток МПД является особой проблемой, так как баланс между доставкой питательных веществ и их потреблением нестабилен. Введение факторов роста, анаболических ферментов может осуществляться непосредственно в ткань поврежденного диска либо изначально в матрицу в условиях in vitro, затем матрица инъецируется во внутрисуставное пространство, осуществляя медленное высвобождение активных веществ.

Такой метод предполагает наличие в ткани МПД достаточного количества жизнеспособных клеток, которые готовы реагировать на кратковременную биологическую стимуляцию. Это возможно при наличии начальных стадий дегенерации МПД (I-III стадий, по С. W. A. Rfirtmann, 2001 г.) [20]. В исследованиях данный метод проверялся на кроликах с использованием суперсемейства TGF-β (transforming growth factor beta, трансформирующий фактор роста-бета), остеогенного белка OP-1. Результаты показали значительный синтез протеогликана и восстановление высоты диска, которое сохранялось в течение 8 недель после введения факторов роста [20]. Более перспективным оказалось введение нескольких биологически активных агентов, так называемого раствора диска, пациентам с дискогенной БС [21]. В течение 13 месяцев наблюдения за пациентами отмечались снижение интенсивности БС по визуально-аналоговой шкале и увеличение двигательного режима. Возможно, что многокомпонентное введение биологических веществ эффективно даже на «продвинутых» стадиях дегенерации МПД. Общим для инвазивных репаративных подходов лечения БС является их кратковременный эффект вследствие истощения поставляемых агентов либо утечки материала из дискового пространства. В последние годы изучается возможность применения гидрогеля, содержащего гиалуроновую кислоту и коллаген II типа, в качестве субстрата для восстановления ткани МПД. Другое важное направление терапии дегенерации диска — имплантация стволовых клеток. Введение аутологических клеток в междисковое пространство после выполнения хирургического вмешательства по поводу грыжи МПД приводит к более выраженному увеличению количества жидкости

в оперированном диске по сравнению с таковым в дисках, не подвергавшихся трансплантации. Источником стволовых клеток могут служить клетки жировой ткани, обладающие способностью дифференцировки и трансформации в мезенхимальные клетки ПЯ. Существует предположение, что клетки жировой ткани, помещенные в матрикс, могут приобретать фенотип, аналогичный таковому у клеток ПЯ. На современном этапе для лечения БС, ассоциированной с остеоартритом позвоночника, применяют препараты с симптом-модифицирующим замедленным действием. В клинической практике на протяжении нескольких десятилетий широко используется многокомпонентный препарат Алфлутоп — стандартизированный раствор для инъекций на основе биоактивного концентрата из 4-х видов мелкой морской рыбы. В состав препарата входят сульфатированные гликозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, глюкуроновая кислота — предшественница гиалуроновой кислоты, свободные аминокислоты и микроэлементы (натрий, калий, кальций, магний, железо, медь, цинк). Согласно новым экспериментальным данным, полученным in vitro, Алфлутоп демонстрирует патогенетический механизм действия при остеоартрите: / торможение деградации хряща — ингибирование экспрессии протеаз, гиалуронидазы; / усиление анаболических процессов — увеличение синтеза агрекана и гиалуроновой кислоты; / противовоспалительное действие — ингибирование внеклеточного высвобождения интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8), сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), экспрес-



сии циклооксигеназы-2, регулирование экспрессии генов про-воспалительных цитокинов; / антиоксидантное действие — торможение выработки супер-оксидных радикалов, активация ферментов, участвующих в окислительных реакциях; / влияние на фосфорно-кальциевый обмен — замедляет резорбцию костной ткани и снижает потерю ионов кальция.

Кроме того, в экспериментальных исследованиях на стандартизированной клеточной линии нормальных костных хондроцитов человека (CHON-001) доказано структурно-модифицирующее действие препарата Алфлутоп. Изучались пролиферативный статус (показателен для динамической клеточной регенерации) и внеклеточное высвобождение трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β) — ключевого белка в гомеостазе внеклеточного матрикса. В ходе исследования Алфлутоп продемонстрировал активацию ТФР-β и улучшение клеточного пролиферативного индекса (показатель для динамической клеточной регенерации) более чем на 50% по сравнению с контрольными клетками.

Алфлутоп имеет широкий спектр клинической доказательной базы. С участием сотрудников кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова РНИМУ им. Н. И. Пирогова проведено двухлетнее многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование по изучению симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп при гонартрозе. Полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности и безопасности препарата Алфлутоп, обладающего отчетливым симптом- и структурно-модифицирующим действием. В двойном слепом пла-

цебо-контролируемом исследовании О. С. Левина и соавт. препарат назначался при вертеброгенной люмбоишиалгии хронического течения на фоне спондилоартроза. Авторы делают вывод о статистически значимом снижении интенсивности болевого синдрома при паравертебральном введении препарата по сравнению с плацебо [22]. По результатам многоцентрового исследования (А. Б. Данилов и соавт., 2019) была показана гораздо большая эффективность лечения в группе, получавшей Алфлутоп с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), по сравнению с группой, где пациенты с хронической неспецифической болью в спине получали только НПВП. Было достигнуто значимое снижение выраженности болевого синдрома, расширение функциональных возможностей пациентов при хорошей переносимости и безопасности применения даже у пациентов с коморбидными заболеваниями [23]. Алфлутоп обладает гастропротективным действием, связанным с восстановлением уровня защитных простагландинов в слизистой желудка, сниженного на фоне приема НПВП [24].

В литературе есть данные о применении Алфлутопа у больных с остеохондрозом поясничного отдела позвоночника, осложненным корешковым и дискогенным болевым синдромом, с выявленными на МРТ-исследовании протрузиями или грыжами, подлежащих минимально инвазивному хирургическому лечению без открытой дискэктомии. Больным по запатентованной методике проводилось внутридисковое введение Алфлутопа при гидродискэктомии. В исследовании было показано, что дополнительное введение в полость диска Алфлутопа патогенетически обосновано его стимулирующим действием на регенераторные процессы при

любом типе межпозвонковых дисков, восстановлением гомеостаза хондроцитов, формированием полноценных агрегатов матрикса, восстановлением гидратированности пульпозного ядра, противовоспалительным действием. Внутридисковое введение Алфлутопа было безопасно, не вызывало осложнений [25].

Для изучения вариантов повышения приверженности терапии ОА было проведено открытое рандомизированное многоцентровое исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп у больных ОА коленных суставов в альтернирующем режиме: 2 мл внутримышечно (в/м) через день № 10 в течение 20 дней по сравнению со стандартным режимом: 1 мл в/м ежедневно № 20 в течение 20 дней. Дополнительно была проведена стратификация пациентов в зависимости от наличия / отсутствия сопутствующих заболеваний: гипертонической болезни, сахарного диабета (СД) 2-го типа и дислипидемии.

У больных обеих групп наблюдалось статистически значимое снижение боли уже к 20-21-му дню лечения, которое сохранялось после завершения терапии в течение 1 месяца и более, что свидетельствует об эффекте последействия препарата.

При анализе боли, скованности, функциональной недостаточности (ФН) по индексу WOMAC (ограниченная подвижность), оценке по критерию OMERACT-OARSI (оценка эффективности лечения артроза) была выявлена аналогичная закономерность. Улучшение качества жизни по EQ-5D отмечалось у пациентов обеих групп на протяжении всего периода наблюдения. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что обе использованные схемы терапии имеют сопоставимый терапевтический потенциал, по-

зитивно влияя на клинические проявления ОА. Таким образом, для увеличения комплаентности пациентов можно использовать не только стандартную схему терапии (1 мл в/м ежедневно № 20), но и альтернирующую (2 мл в/м через день № 10) [26].

Таким образом, суммируя данные экспериментальных и клинических исследований, БС имеет многокомпонентную патофизиологическую основу, сочетающую в себе дезинтеграцию межклеточного матрикса хрящевой ткани с нарушением гомеостаза и индукцией воспалительной активности. Понимание патогенеза БС открывает перед клиницистами новые горизонты комплексной противовоспалительной, анаболической и антикатаболической терапии с использованием современных препаратов хондротерапевтического действия. Применение препаратов с коротким курсом лечения может способствовать повышению приверженности терапии.

Литература

1. Hoy D., et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study // Ann Rheum Dis. 2014. No. 73 (6). P. 968-974.

2. Laplante B.L., De Palma M.J. Артроз позвоночника // PM R. 2012 May. № 4 (5 Suppl). S. 28-36.

3. Гуд А.П., Нельсон А.Е., Краус В.Б., Реннер Дж.Б., Джордан Дж.М. Биомаркеры отражают различия в фенотипах остеоартрита поясничного отдела позвоночника: проект остеоартрита округа Джонстон // Osteoarthritis. Cartil. 2017 окт. № 25 (10). С. 1672-1679.

4. Brinjikji W., Luetmer P.H., Comstock B., et al. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations // AJNR Am J Neuroradiol. 2015. No. 36. P. 811-6.

5. Arnbak B., Jensen T.S., Egund N., Zejden A., Horslev-Petersen K., Manniche C., Jurik A.G. Prevalence of degenerative and spondyloarthritis-related magnetic resonance imaging findings in the spine and sacroiliac joints in patients with persistent low back pain // Eur Radiol. 2015.

6. Livshits G., Popham M., Malkin I., Sambrook P.N., Macgregor A.J., Spector T., Williams F.M.K. Lumbar disc degeneration and genetic factors are the main risk

factors for low back pain in women: the UK Twin Spine Study // Ann Rheum Dis. 2011. No. 70. P. 1740-1745.

7. Правдюк Н.Г., Шостак Н.А. Дегенеративное поражение позвоночника, ассоциированное с болью в спине: морфогенетические аспекты // Клиницист. 2017. № 11 (3-4). С. 17-22.

8. Paul C.P.L., Emanuel K.S., Kingma I., van der Veen A.J., Holewijn R.M., Vergroesen P.-P.A., Smit T.H. Changes in Intervertebral Disk Mechanical Behavior During Early Degeneration // Journal of Biomechanical Engineering. 2018. No. 140 (9). 091008. doi:10.1115/1.4039890.

9. De Lucca J.F., Cortes D.H., Jacobs N.T., Vresilovic E.J., Duncan R.L., Elliott D.M. Human cartilage endplate permeability varies with degeneration and intervertebral disc site // J Biomech. 2016. No. 49 (4). P. 550-7.

10. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Швырева Н.М., Егорова В.А. Боль в спине, ассоциированная с дегенерацией межпозвонкового диска: морфологические, генетические и клинко-инструментальные аспекты // Клиницист. 2011. № 5 (2). С. 13-19.

11. Role of Cytokines in Intervertebral Disc Degeneration: Pain and Disc-content Makarand V. Risbud, Irving. M Shapiro Nat Rev Rheumatol. Author manuscript; available in PMC 2015 Jan 1. Published in final edited form as: Nat Rev Rheumatol. 2014 Jan. No. 10 (1). P. 44-56. Published online 2013 Oct 29. doi: 10.1038/nrrheum.2013.160.

12. Teodorczyk-Injeyan J.A., Triano J.J., & Injeyan H.S. Nonspecific Low Back Pain // The Clinical Journal of Pain. 2019. No. 35 (10). P. 818-825.

13. Yang H., Liu H., Li Z., Zhang K., Wang J., Wang H., Zheng Z. Low back pain associated with lumbar disc herniation: role of moderately degenerative disc and annulus fibrous tears // Int J Clin Exp Med. 2015. No. 8 (2). P. 1634-1644.

14. Goode A.P., Carey T.S., & Jordan J.M. Low Back Pain and Lumbar Spine Osteoarthritis: How Are They Related? // Current Rheumatology Reports. 2013. No. 15 (2). doi:10.1007/s11926-012-0305-z.

15. Murray K.J., Le Grande M.R., Ortega de Mues A., Azari M.F. Characterisation of the correlation between standing lordosis and degenerative joint disease in the lower lumbar spine in women and men: a radiographic study // BMC Musculoskelet Disord. 2017 Aug 01. No. 18 (1). P. 330.

16. Inflammatory biomarkers of low back pain and disc degeneration: a review. Aysha N. Khan, Hayley E. Jacobsen, Jansher Khan, Christopher G. Filippi, Mitchell Levine, Ronald Lehman, K. Daniel Riew, Lawrence Lenke, Nadeen O. Chahine Ann N Y Acad Sci. Author manuscript; available in PMC. 2018 Dec 1. Published in final edited form as // Ann N Y Acad Sci. 2017 Dec. No. 1410 (1). P. 68-84.

17. Luciano Miller Reis Rodrigues, Lilian Zerbinatti de Oliveira, Mariane de Barros Ribeiro da Silva, Camila de Melo Accardo, Adriana Braz Del Giglio, Maria Aparecida da Silva Inflammatory biomarkers in sera of patients with intervertebral disc degeneration Pinhal Einstein (Sao Paulo). 2019. No. 17 (4).

18. Wenger H.C., Cifu A.S. Treatment of Low Back Pain // JAMA. 2017 Aug 22. No. 318 (8). P. 743-744.

19. Pfirrmann C.W.A., et al. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration // Spine. 2001. Vol. 26. № 17. P. 1873-1878. 2. Griffith J.F., et al. Modified Pfirrmann grading system for lumbar intervertebral disc degeneration // Spine. 2007. Vol. 32. №. 24. P. E708-E712.

20. An H.S., Thonar E.J., Masuda K. Biological repair of intervertebral disc // Spine. 2003. No. 28. S. 86-92.

21. Klein R.G., Eek B.C., O'Neill C.W., Elin C., Mooney V., Derby R.R. Biochemical injection treatment for degenerative low back pain: a pilot study // Spine J. 2003. No. 3. P. 220-22.

22. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Костно-мышечные нарушения в практике интерниста — диагностика, подходы к лечению // Лечащий врач. 2017. № 1. С. 68-73.

23. Живолупов С.А., Данилов А.Б., Баранцевич Е.Р., Самарцев И.Н., Курушина О.В., Барулин А.Е., Верткин А.Л., Доронина О.Б., Доронина К.С., Визило Т.Л., Бельская Г.Н., Сергиенко Л.А., Заболотских Н.В., Курганова Ю.М. Эффективность и безопасность применения препарата Алфлутоп при лечении болевого синдрома в нижней части спины. Manage Pain. 2020. № 1.

24. Дроздов В.Н. и соавт. Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом // РМЖ. 2019. № 12. С. 74-78.

25. Смирнов В.П., Литвинова Н.А., Жуков В.П., Игошин И.П., Васин И.В., Копилов Е.И. Внутридисковое введение хондропротектора в лечении дорсопатий // Лечащий врач. 2018. № 5. С. 1-4.

26. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лиля А.М., Мазуров В.И., Шостак Н.А., Шмидт Е.И., Иливанова Е.П. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. № 3. 2019.





# МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП ОСТЕОАРТРИТА — СОВРЕМЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ

Исследования последних лет позволили изменить отношение к остеоартриту. Современное представление об этом заболевании сводится к пониманию его мультифакториальной природы, патогенетических механизмов инициации и прогрессирования, формированию различных фенотипов заболевания, определяющих индивидуальный подход к ведению больных и выбору лечебной тактики с использованием симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное заболевание суставов у людей старше 60 лет. Данные, свидетельствующие о его растущей распространенности, наряду с пониманием бремени болезни, привели к переоценке социально-экономической значимости ОА и требуют его определения как серьезного заболевания с потенциальным негативным влиянием на коморбидность и ассоциирующегося с частой инвалидизацией и смертностью [1]. Остеоартрит — многофакторное заболевание с этиологической неоднородностью. Традиционное представление об ОА как о «болезни износа хряща» ушло в прошлое. В настоящее время ОА рассматривается как болезнь всего сустава, при которой в патологический процесс вовлекается не только хрящ, но и синовиальная оболочка, субхондральная кость, периапартулярные ткани [2]. По данным Международного общества исследований

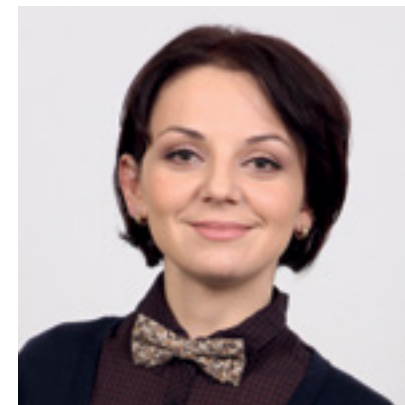
остеоартрита (OARSI), ОА представляет собой заболевание, в которое вовлечены подвижные суставы, характеризующиеся клеточным стрессом и дегенерацией внеклеточного матрикса, вызванные микротравмами и макроповреждениями, которые активируют реакции неадаптивного восстановления, включая провоспалительные пути врожденного иммунитета. В начале ОА проявляется в виде молекулярного расстройства (аномального метаболизма в тканях суставов), за которым следуют анатомические и/или физиологические расстройства (деградация хряща, ремоделирование кости, образование остеофитов, воспаление и потеря нормальной функции суставов). Понятно, что это сложное определение показывает, с одной стороны, плохое понимание основных механизмов заболевания, с другой — потенциальную степень его гетерогенности [3]. К основным анатомическим мишеням при ОА относятся хрящ, субхондральная кость и синовиальная



**Шостак  
Надежда  
Александровна**

заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

оболочка, хотя вклад каждого из компонентов в развитие ОА может отличаться у разных пациентов. Характерный признак всех форм ОА — дисбаланс продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и факторов роста с преобладанием первых [4]. Наиболее приемлема гипотеза о том, что деградированные хрящевые фрагменты «раздражают» синовиальную оболочку, вызывая продукцию медиаторов воспаления. Синовиальные макрофаги продуцируют многочисленные провоспалительные медиаторы, в результате чего нарушается баланс репарации и дегенерации хряща с преобладанием последней. Два основных цитокина вовлечены в патологический процесс при ОА: интерлейкин (ИЛ)-1 и фактор не-



**Правдюк  
Наталья  
Григорьевна**

к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

кроза опухоли (ФНО)-α, которые продуцируются активированными синовиоцитами и мононуклеарами. При ОА вырабатывается недостаточно антагониста ИЛ-1, чтобы блокировать провоспалительный цитокин. Синовиальная оболочка также продуцирует повышенное количество ИЛ-6, ИЛ-10, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, а также молекулы сосудистой и межклеточной адгезии [4]. Провоспалительные медиаторы активируют хондроциты поверхностного слоя хряща, что приводит к повышенному синтезу матричных металлопротеиназ (ММП) и в конечном счете — к усилению дегенерации суставного хряща. Именно открытие этого факта — повышение продукции ММП под воздействием провоспалительных цитокинов, высвобождаемых синовиальной оболочкой, — положило начало «воспалительной» парадигме ОА. Например, синовит является потенциальным прогностическим фактором структурного прогрессирования ОА медиального большеберцово-бедренного сустава. Кроме того, по мнению авторов, синовит при ОА предшествует рентгенологическим проявлениям заболевания [5]. Субхондральное костное ремоделирование, как следствие аномальной нагрузки на сустав, может предшествовать повреждению хряща и приводить к поражению костного мозга, что, возможно, связано с тяжестью симптомов и структурным прогрессированием ОА [6]. Субхондральная кость также может быть источником медиаторов дегенерации и воспаления. Вероятно, существует определенная степень взаимодействия между тремя ключевыми структурами сустава — хрящ, кость и синовиальная оболочка — и медиаторами воспаления, и разные авторы придают различный уровень значимо-

сти каждому из этих компонентов, постулируя тот или иной как ответственный за управление патогенезом заболевания [7]. ОА — заболевание, при котором последующее развитие болезни может быть запрограммировано событиями в раннем взрослом или подростковом возрасте [2]. По мере того как становилось все больше известно о патофизиологии ОА, все более распространенным становится описание ОА с использованием фенотипов [8, 9]. Авторы предложили ряд фенотипов ОА, которые могут быть сгруппированы по локализации (локальные формы — кисть, коленный сустав, тазобедренный сустав, позвоночник / генерализованный ОА); этиологии (метаболический, возраст-ассоциированный, посттравматический; посредством транскриптомного анализа определения эндотипов ОА); уровню боли; стадии ОА (ранняя, поздняя); классификационному подтипу — первичный/вторичный, на основании структурных нарушений (отек костного мозга, синовит, повреждения мениска и др.) [8, 9]. Кроме того, в последнее время предпринимаются попытки поиска фенотипа на основании сложных статистических методов — кластерного распределения крупных массивов данных с целью их упорядочивания и идентификации [3]. Представление об ОА как о заболевании, охватывающем несколько фенотипов, позволило бы предусмотреть индивидуальный подход к лечению больных на разных этапах развития заболевания. Объединяющий компонент большинства фенотипов ОА — асептическое низкоинтенсивное воспаление, которое подразделяется на два варианта в зависимости от его источника и причин. Так называемое горячее воспаление (mechaflammation/механовоспаление) развивается, например, при



посттравматическом ОА, «холодное» воспаление (metaflammation/метавоспаление) развивается у пациентов с метаболическим субтипом ОА (в результате системного воспаления, например, при ОА суставов кистей) [10, 11]. Системный воспалительный процесс запускает каскад метаболических нарушений, состав которых в каждом отдельном случае определяется индивидуальными особенностями конкретного пациента. Последние данные свидетельствуют о вкладе врожденного иммунитета в развитие и прогрессирование ОА. В синовиальной жидкости у пациентов с ранними стадиями ОА установлен повышенный ответ фибробластоподобных синовиоцитов на TLR-2 (toll-like receptors) и TLR-4 лиганды, которые являются основными сигналами рецепторами врожденной иммунной системы [1]. Один из распространенных субтипов ОА — метаболический фенотип. Существует хорошо установленная связь между ожирением (или избыточным весом) и частотой развития ОА в суставах, испытывающих нагрузку (коленных и тазобедренных), причем наи-

более ярко эта связь проявляется для ОА коленного сустава [12]. Это подтверждается исследованиями, показывающими значительное уменьшение боли и воспаления в суставах у пациентов с ОА после бариатрической операции. Однако у пациентов с ожирением отмечалось двукратное увеличение частоты встречаемости ОА суставов кистей, что невозможно объяснить влиянием нагрузки избыточного веса. Это, по-видимому, опосредованное воздействие адипокинов, которые могут служить связующим звеном между ОА и ожирением. При ОА, протекающем на фоне ожирения, именно метавоспаление лежит в основе поражения неопорных суставов, субклинического синовита и прогрессирующей потери хряща. Травма и длительное механическое воздействие на сустав (при влиянии избыточного веса) вызывают локальную воспалительную реакцию — механовоспаление (mechaflammation). Оба процесса потенцируют друг друга в зависимости от исходного набора факторов риска. Поэтому ОА считается заболеванием с высокой коморбидностью.

## Один из распространенных субтипов остеоартрита — метаболический фенотип. Существует хорошо установленная связь между избыточным весом и частотой развития остеоартрита в суставах, испытывающих нагрузку

Ожирение также связано с повышенной проницаемостью кишечника и дисбиозом, который увеличивает диффузию метаболитов, таких как липополисахариды (ЛПС), из желудочно-кишечного тракта в кровоток, что поддерживает системное низкоинтенсивное воспаление [13]. Абдоминальное ожирение — составляющая метаболического синдрома, при котором развивается дисрегуляция углеводного обмена и липидного гомеостаза в сочетании с воспалением жировой ткани и сосудистой стенки. Это повышает риск развития ОА через нарушение процессов костного ремоделирования, усиление синовиального воспаления, подавление анаболической активности хряща в пользу катаболизма [14]. Ассоциация между ОА и метаболическим синдромом впервые была описана в когортном исследовании 7714 пациентов, в котором метаболический синдром встречался у 59% больных с ОА в сравнении с 23% пациентов без ОА [15]. Ассоциация была более выражена у молодых людей, причем наличие ОА в возрасте 44 лет ассоциировалось с увеличением риска метаболического синдрома в 5,3 раза. Описаны значимые ассоциации между компонентами метаболического синдрома (висцеральное ожирение / артериальная гипертензия / дислипидемия) и ОА [11, 13]. Наличие ≥3 компонентов метаболического синдрома увеличивает вероятность развития ОА почти в 4 раза [16]. Имеются многочисленные доказательства, подтверждающие связь между ОА и сахарным диабетом, наличие последнего повышало риск развития ОА на 40% [17]. С повышенным риском ОА связан атеросклероз: нарушение перфузии субхондральной кости вследствие атеросклеротического поражения артериального русла может

вносить вклад в прогрессирование заболевания у этой когорты пациентов [18]. Артериальная гипертензия также ассоциировалась с повышенным риском развития ОА и с более тяжелым вариантом течения заболевания [13]. Кроме того, риск артериальной гипертензии также выше у пациентов с ОА. Дислипидемия связана с повышенным риском развития ОА. Окисленный липопротеин низкой плотности способствует развитию атеросклероза и у пациентов с ОА может играть определенную роль в воспалении синовия, разрушении хряща и эктопической оксификации [19]. Недавняя публикация, содержащая экспериментальные и клинические данные, еще раз аргументированно подтвердила связь между повышенным уровнем холестерина в хондроцитах и развитием ОА [20]. Назначение лекарственной терапии при метаболическом фенотипе ОА вызывает определенные сложности в связи с имеющейся коморбидностью. Артериальная гипертензия ограничивает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет ограничивают применение глюкокортикостероидов внутрисуставно. Приоритет в терапии ОА отдается лекарственным средствам замедленного симптоматического действия (SYSADOA — Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis). Последние характеризуются природным происхождением, достоверными данными о клинической эффективности и низкой частотой нежелательных эффектов. Метаанализ 31 клинического исследования эффективности препаратов для лечения ОА (включая исследования 2015 года) продемонстрировал несомненные преимущества некоторых препаратов данной группы, особо выде-

## Диацереин способствует не только эффективному снижению массы тела, но и, возможно, улучшению течения клинических состояний за счет коррекции метаболических нарушений

лив эффективность диацереина — ацетилированной формы реина, ответственной за ингибирование синтеза ИЛ-1 и блокирование его активности [21]. На сегодняшний день имеется достаточно данных, подтверждающих не только высокую эффективность и безопасность препарата диацереин [22-25], но и его положительное влияние на патологические состояния, ассоциированные с метаболическим синдромом. Исследования на животных показали, что диацереин способствует увеличению количества и выживаемости β-клеток поджелудочной железы, а также нормализации секреции инсулина. Кроме того, он повышает чувствительность периферических тканей к инсулину (особенно в печени и жировой ткани), улучшает толерантность к глюкозе и снижает уровень гликемии, если принимать натошак. Точные механизмы влияния препарата на углеводный и липидный обмен до сих пор не установлены. Предполагается, что они связаны с уменьшением фосфорилирования JNK (с-Jun N-концевые киназы) и подавлением активации/экспрессии IKK-β/NF-κB, что приводит к снижению синтеза провоспалительных медиаторов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и пр.) и стресса эндоплазматического ретикулума (ЭР). Так,

стресс в ЭР в β-клетках приводит к глюкозо- и липотоксичности и способен индуцировать развитие резистентности к инсулину, а многие провоспалительные цитокины, в том числе адипокины, вовлечены в патогенез сахарного диабета 2-го типа [26]. В многоцентровом российском исследовании подтверждено благоприятное взаимоотношение пользы и риска от применения препарата диацереин (Диафлекс) в лечении симптоматического ОА коленных суставов у пациентов с метаболическим синдромом. Диацереин способствует не только эффективному снижению массы тела, но и, возможно, улучшению течения клинических состояний за счет коррекции метаболических нарушений. Продолжительный эффект последствия (как минимум в течение 3 мес.) позволяет рекомендовать курсовое лечение препаратом Диафлекс [26]. В другом отечественном исследовании изучена эффективность и безопасность диацереина у пациентов с кардиоваскулярной коморбидностью и ОА, которым был противопоказан прием НПВП. Авторы демонстрируют благоприятный профиль безопасности препарата у тяжелых больных, получающих оральные антикоагулянты, а также значимый анальгетический и



# Учитывая выраженный противовоспалительный эффект диацереина, целесообразно его использование в комбинированной последовательной терапии ОА, осложненного реактивным синовитом, с использованием гликозаминогликан-пептидного комплекса (Румалон)

противовоспалительный эффект, что делает его препаратом выбора в комплексной терапии коморбидных больных с ОА [27].

Учитывая выраженный противовоспалительный эффект диацереина, целесообразно его использование в комбинированной последовательной терапии ОА, осложненного реактивным синовитом, с использованием гликозаминогликан-пептидного комплекса (Румалон) — стимулятора регенерации хрящевой ткани, одного из наиболее изученных препаратов как в многочисленных экспериментальных, так и в многолетних международных и российских плацебо-контролируемых клинических исследованиях. В 1 мл содержится 2,5 мг активного концентрата гликозаминогликан-пептидного комплекса, состоящего из: хондроитина-4-сульфата (64,5%), хондроитина-6-сульфата (16,5%), хондроитина (9,5%), кератансульфата (4,0%), дерматансульфата

(3,4%), гиалуроната (2,1%). Действие препарата, в соответствии с доказанными эффектами хондроитинсульфата, состоит в активации синтеза соединительнотканых компонентов хряща (в том числе сульфатированных мукополисахаридов), ингибировании участвующих в разрушении тканей сустава протеолитических и мукополисахаридных ферментов (гиалуронидазы, папаина, коллагеназы, металлопротеиназы), стимуляции выработки компонентов суставной жидкости, а также противовоспалительном и антиоксидантном эффектах. Так, результаты 10-летнего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности Румалона при длительном применении (V. Rejholec и соавт.), включавшего 224 пациента с ОА, подтвердили, что при ежегодной курсовой терапии (пациенты получали 2 курса по 25 инъекций в год на протяжении 10 лет) выявлено значительно менее выраженное

сужение суставной щели в группе получавших препарат (47%) по сравнению с контрольной группой (75%). Протезирование сустава потребовалось 17 пациентам в контрольной группе и только 6 — в группе Румалона ( $p < 0,05$ ), что подтверждает структурно-модифицирующий эффект препарата [28]. Исследования последних лет позволили изменить отношение к ОА. Современное представление сводится к пониманию мультифакториальной природы болезни, патогенетических механизмов инициации и прогрессирования ОА, формирования различных фенотипов заболевания, определяющих индивидуальный подход к ведению больных и выбору лечебной тактики с использованием симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия.

## Литература

1. Berenbaum F. & Walker C. Osteoarthritis and inflammation: a serious disease with overlapping phenotypic patterns // Postgraduate Medicine. 2020. P. 1-8.
2. Hunter D.J. Pharmacologic therapy for osteoarthritis — the era of disease modification // Nat Rev Rheumatol. 2011. No. 7 (1). P. 13-22.
3. Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward // Ann Rheum Dis. 2019 Jan. No. 78 (1). P. 3-5.
4. Sellam J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis // Nat Rev Rheumatol. 2010. No. 6 (11). P. 625-635.
5. Roemer F.W., Guermazi A., Felson D.T., et al. Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without osteoarthritis at 30-month follow-up: the MOST study // Ann Rheum Dis. 2011. No. 70 (10). P. 1804-1809.
6. Hügler T., Geurts J. What drives osteoarthritis? Synovial versus subchondral bone pathology // Rheumatology (Oxford). 2017. No. 56 (9). P. 461-471.
7. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) // Osteoarthritis Cartilage. 2013. No. 21 (1). P. 16-21.
8. Felson D.T. Identifying different osteoarthritis phenotypes through epidemiology // Osteoarthritis Cartilage. 2010. No. 18 (5). P. 601-604.
9. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // Lancet. 2011.

No. 377 (9783). P. 2115-2126.

10. Calay E.S., Hotamisligil G.S. Turning off the inflammatory, but not the metabolic, flames // Nat Med. 2013. No. 19 (3). P. 265-267.
11. Berenbaum F., Wallace I.J., Lieberman D.E., et al. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis // Nat Rev Rheumatol. 2018. No. 14 (11). P. 674-681.
12. Reyes C., Leyland K.M., Peat G., et al. Association between overweight and obesity and risk of clinically diagnosed knee, hip, and hand osteoarthritis: a population-based cohort study // Arthritis Rheumatol. 2016. No. 68 (8). P. 1869-1875.
13. Courties A., Berenbaum F., Sellam J. The phenotypic approach to osteoarthritis: a look at metabolic syndrome-associated osteoarthritis // Joint Bone Spine. 2019. No. 86 (6). P. 725-730.
14. Berenbaum F., Griffin T.M., Liu-Bryan R. Review: metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis // Arthritis Rheumatol. 2017. No. 69 (1). P. 9-21.
15. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data // Postgrad Med. 2009. No. 121 (6). P. 9-20.
16. Yoshimura N., Muraki S., Oka H., et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study // Osteoarthritis Cartilage. 2012. No. 20 (11). P. 1217-1226.
17. Louati K., Vidal C., Berenbaum F., et al. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis // RMD Open. 2015. No. 1 (1): e000077.
18. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype // Ann Rheum Dis. 2011. No. 70 (8). P. 1354-1356.
19. De Munter W., Van der Kraan P.M., Van den Berg W.B., et al. High systemic levels of low-density lipoprotein cholesterol: fuel to the flames in inflammatory osteoarthritis? // Rheumatology (Oxford). 2016. No. 55 (1). P. 16-24.
20. Choi W.S., Lee G., Song W.H., et al. The CH25H-CYP7B1-RORalpha axis of cholesterol metabolism regulates osteoarthritis // Nature. 2019. No. 566 (7743). P. 254-258.
21. Kongtharvonskul J., Anothaisintawee T., McEvoy M., Attia J., Woratanarat P., Thakkinstant A. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis // Eur. J. Med. Res. 2015. No. 20 (1). P. 24.
22. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А. и др. Эффективность и безопасность диацереина у пациентов

- с остеоартритом коленных суставов // Современная ревматология. 2017. № 11 (3). С. 50-7.
23. Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Зайцева Е.М. и др. Оценка эффективности и безопасности диацереина у пациентов с остеоартрозом тазобедренных суставов // Медицинский совет. 2017. № 1. С. 84-9.
24. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Цурган А.В., Гонтаренко Н.В. Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии скелетно-мышечной боли с использованием Диацереина (по данным исследования РОКАДА — ретроспективная оценка клинических аспектов применения диафлекса при остеоартрозе) // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016. № 22. С. 6-32.
25. Pavelka K., Bruyere O., Cooper C., et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCO // Drugs Aging. 2016. No. 33 (2). P. 75-85.
26. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии // Научно-практическая ревматология. 2018. № 56 (2). С. 157-163.
27. Наумов А.В. Эффективность и безопасность диацереина в терапии хронической боли при остеоартрите у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью и противопоказаниями к НПВП // Поликлиника. 2015. № 5. С. 2-7.
28. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. М. РНМОТ. 2016.



# ОСТЕОПОРОЗ И САРКОПЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Ревматоидный артрит относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических иммуновоспалительных заболеваний, приводящих к ранней инвалидизации больных и высокому уровню преждевременной смерти. Люди, страдающие ревматоидным артритом, наряду с остеопорозом и остеопенией имеют значимое снижение мышечной массы в виде саркопении и/или кахексии. Костно-мышечные потери обуславливают высокий риск падений и переломов, что значительно ухудшает прогноз. В статье рассмотрены основные патогенетические механизмы развития остеопороза и саркопении при ревматоидном артрите, факторы риска, а также основные методы в лечении и профилактике костно-мышечных потерь у больных

**Р**евматоидный артрит (РА) — системное хроническое иммуновоспалительное заболевание с преимущественным поражением суставов, приводящее к ранней инвалидизации больных, высокому риску кардиоваскулярных событий и остеопоротических переломов. В России число больных, страдающих РА, достигает 1 млн человек, а пик заболеваемости приходится на самый активный трудоспособный возраст [1]. Смерт-

ность больных РА в 2–5 раз выше, и развивается заболевание примерно на 10 лет раньше, чем в популяции [2]. Высокий уровень преждевременной смерти среди больных РА ставит данную проблему в число приоритетных. Костно-мышечные нарушения при РА характеризуются поражением периферических суставов, периартикулярных тканей, развитием локального и системного остеопороза (ОП), а также снижением мышечной массы и силы, которые в настоящее время рассматрива-

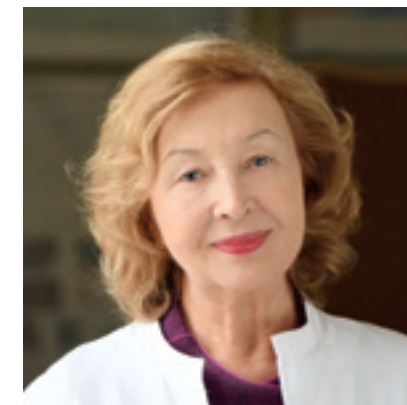


**Мурадянц Анаида Арсентьевна**

к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

ются в рамках синдрома саркопении и кахексии, ассоциированного с хроническими заболеваниями (см. рис. 1). Костно-мышечные потери при РА обуславливают высокий риск падений и переломов, что значительно ухудшает прогноз у данных больных.

Развитие ОП при РА ассоциировано с хроническим иммунным воспалением, приводящим к локальному и системному снижению минеральной плотности кости (МПК), нарушению ее микроархитектоники и к высокому риску переломов. ОП у больных РА встречается в 2–3 раза чаще, а частота переломов в 1,5–2,5 раза выше, чем в общей популяции [3]. Развитие периартикулярного (локального) ОП наблюдается уже в первые месяцы заболевания — это один из ранних доэрозивных рентгеноло-



**Шостак Надежда Александровна**

заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

гических признаков РА. Системный ОП, по мнению ряда авторов, также быстрее прогрессирует в первые годы болезни и отражает тяжесть течения РА [4].

Установлено, что развитие ОП и суставной деструкции имеет единые патогенетические механизмы, в основе которых лежит цитокин-зависимая активация процессов остеокластогенеза [5, 6]. Патогенетическую взаимосвязь между развитием ОП и эрозивным процессом в суставах при РА также подтверждают данные клинических исследований, которые обнаружили сильные корреляционные взаимосвязи между уровнем снижения МПК и деструктивными изменениями в суставах, наиболее выраженные в первый год заболевания [7, 8]. Предиктором прогрессирования суставной деструкции служит по-

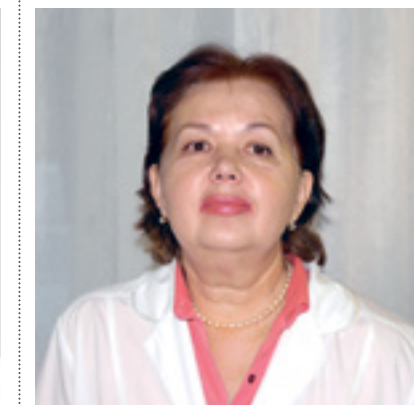
вышение содержания в сыворотке крови и в моче биохимических маркеров костной резорбции — пиридинолина, дезоксипиридинолина, N- и C-концевых телопептидов коллагена I типа [9].

Развитие ОП при РА определяется множеством общих и специфических, ассоциированных с заболеванием и его лечением, факторов риска (см. табл. 1). Среди общих факторов наибольшим весом обладают: пожилой возраст, менопаузальный статус, низкая масса тела, а также низкая физическая активность, которая у больных РА коррелирует с тяжестью функциональных нарушений суставов. Из специфических факторов наибольшее значение имеют активность воспалительного процесса, тяжесть функциональных нарушений по опроснику оценки здоровья HAQ



**Кондрашов Артем Александрович**

ассистент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва



**Логинова Татьяна Константиновна**

д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва



(Health Assessment Questionnaire) [10]. В настоящее время МПК рассматривают как маркер активности и тяжести заболевания. Установлено, что показатели МПК имеют обратную корреляционную зависимость с уровнем СРБ (С-реактивный белок), СОЭ, DAS 28, рентгенологической стадией [11].

Несомненную роль в генезе ОП играет снижение физической активности больных РА. По данным ряда исследований, снижение функциональной способности, как и недостаточный вес больных РА, ассоциируется со снижением МПК и относится к прогностически неблагоприятным факторам [12]. Данные о влиянии длительности заболевания РА на МПК противоречивы. Отмечено, что МПК отрицательно коррелирует с продолжительностью заболевания РА, а наибольшая скорость снижения костной массы развивается в первые годы болезни [13]. Некоторыми исследователями указывается на преимущественно локальный характер развития остеопороза у больных на ранней стадии РА, тогда как генерализованное снижение плотности кости отмечается лишь на поздних стадиях болезни [14]. По нашим данным [15], при исследовании МПК в различных участках скелета методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) в целом у 70% больных,

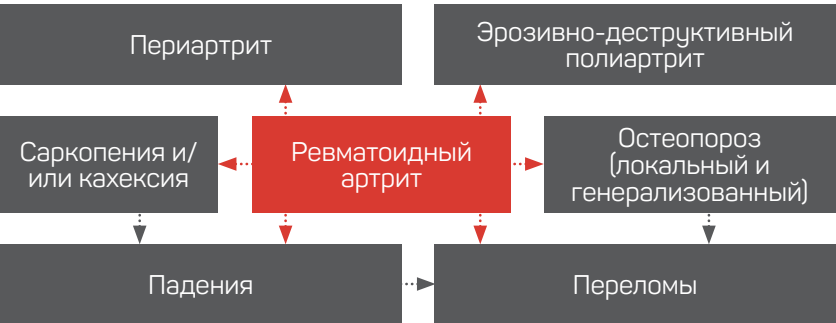


Рис. 1  
Костно-мышечные нарушения у больных РА

не получавших глюкокортикоиды (ГК), уже на ранней стадии РА (в среднем 5,7±1,1 мес.) было выявлено снижение костной плотности, соответствующее остеопении и/или ОП. При этом выраженность снижения МПК в различных областях (поясничном отделе позвоночника, шейке бедра, дистальном отделе предплечья) достоверно коррелировала с возрастом пациентов с РА. Однако, несмотря на большую частоту и выраженность ОП у больных в возрасте старше 50 лет, в группе моложе 50 лет патологическое снижение МПК, в большей мере соответствующее остеопении, было выявлено у 57,9% больных РА. Полученные данные подтверждают мнение исследователей о системном снижении МПК уже на ранней стадии болезни.

Особый интерес представляет изучение влияния противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии на ремоделирование костной ткани. Значение глюкокортикоидов в развитии ОП общеизвестно. Остеопороз развивается у 30–50% пациентов, получающих ГК [16]. Вместе с тем в ряде исследований было показано, что терапия низкими дозами ГК (<10 мг/сут.) на ранней стадии РА предотвращает рентгенологическое прогрессирование заболевания, а также приводит к повышению МПК в кистях и шейке бедра [17, 18]. Антиостеопоротический эффект ГК объясняется снижением продукции «провоспалительных» цитокинов, уменьшением активности воспалительного процесса (снижение СОЭ, уровня СРБ, количества припухших суставов) и увеличением подвижности суставов [18]. В настоящее время РА отнесен к независимым факторам риска пере-

Таблица 1

Основные факторы риска остеопороза и переломов у больных РА

| Общие (традиционные) факторы риска | РА-ассоциированные факторы риска  |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| Пожилыи возраст                    | Активность заболевания            |
| Менопауза                          | Функциональные нарушения суставов |
| Низкая масса тела                  | Длительность РА                   |
| Дефицит витамина D                 | Прием ГК                          |
| Низкая МПК                         | Саркопения /кахексия              |
| Повышенный риск падений            |                                   |

Таблица 2

Диагностические критерии кахексии

| Основные критерии                  | Дополнительные критерии ( не менее 3-х из 5-ти критериев)      |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Снижение веса>5% в течение 12 мес. | Снижение мышечной силы                                         |
| ИМТ<20 кг/м2                       | Снижение индекса тощей массы (ИТМ)                             |
|                                    | Утомляемость                                                   |
|                                    | Анорексия                                                      |
|                                    | Изменения лабораторных показателей:                            |
|                                    | Повышение воспалительных маркеров (СРБ>5,0 мг/л, ИЛ>4,0 пг/мл) |
|                                    | Анемия (гемоглобин <12 г/дл)                                   |
|                                    | Снижение альбумина (<3,2 г/дл)                                 |

ломов и выделен отдельным заболеванием в алгоритм FRAX (Fracture Risk Absolute) [19]. Прецеденты переломов — индикатор более тяжелого течения заболевания, что сопряжено с инвалидизацией и высокой смертностью больных РА. Одна из главных причин переломов — характерный для больных РА повышенный риск падений, к факторам которого относятся [20]: / функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата, особенно нижних конечностей, с нарушением походки и равновесия при ходьбе; / использование вспомогательных устройств для передвижения; / снижение физической активности; / снижение мышечной массы и силы; / нарушение сна, вследствие хронического болевого синдрома. Особенно негативно на качестве жизни сказывается снижение мышечной массы и силы у больных РА, повышая риск падений. Мышечные потери при РА рассматриваются в рамках таких патологических состояний, как кахексия и саркопения. Кахексия, ассоциированная с РА, впервые была описана в 1873 году James Paget и представляет собой комплекс метаболических

нарушений, ассоциированный с хроническими заболеваниями, который характеризуется снижением мышечной массы при сохраненной или повышенной жировой массе [21]. Обязательный критерий кахексии — снижение веса или индекса массы тела (ИМТ) в сочетании 3-х из 5-ти дополнительных критериев, таких как снижение мышечной массы и силы, повышенная утомляемость, снижение аппетита, изменение лабораторных показателей (табл. 2). Таким образом, снижение мышечной массы — один из дополнительных компонентов кахексии. Термин «саркопения» впервые был предложен в 1989 году И. Розенбергом исключительно для описания процесса возрастной потери массы скелетной мускулатуры. Согласно Европейскому консенсусу, саркопения — это состояние, проявляющееся прогрессирующей потерей мышечной массы, мышечной силы и выносливости, что приводит к немощности, снижению качества жизни и преждевременной смерти [22]. Саркопения наблюдается у 13–24% людей в возрасте 65–70 лет и более чем в 50% случаев в возрасте 80 и более лет [23]. В соответствии с классификацией Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых людей

(EWGSOP — European Working Group on Sarcopenia in Older People), термин «саркопения» перестал рассматриваться как сугубо гериатрический синдром. В зависимости от причины развития выделяют первичную (возраст-зависимую) и вторичную саркопению [22]. Последняя может быть обусловлена низкой физической активностью, нарушением питания, хроническими заболеваниями, в том числе воспалительными (см. табл. 3). Развитие саркопении характеризуется уменьшением количества и объема мышечных фибрилл с преимущественным снижением количества быстрых мышечных волокон 2 типа, снижением контрактильных способностей мышц, инфильтрацией их жировой (миостеатоз) и соединительной тканью. Диагноз саркопении устанавливается при наличии сниженной мышечной массы в сочетании, по крайней мере, с одним из двух критериев: низкой мышечной силой или нарушением мышечной функции [22]. Снижение мышечной массы и силы наблюдается у 30-70% больных РА [24]. Снижение тощей массы нередко сопровождается повышением жировой массы с развитием саркопенического ожирения и ассоциируется с нормальным ИМТ, развити-



Таблица 3  
Классификация саркопении (EWGSOP, 2010)

| Первичная саркопения | Вторичная саркопения                                        |                                                                                                          |
|----------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Возраст-зависимая    | Саркопения, обусловленная недостатком физической активности | / Постельный режим<br>/ Сидячий образ жизни<br>/ Вынужденное положение тела, невесомость                 |
|                      | Саркопения, обусловленная болезнью                          | / Тяжелая органная недостаточность<br>/ Воспалительные заболевания<br>/ Злокачественные<br>/ Эндокринные |
|                      | Саркопения, обусловленная нарушением питания                | / Неадекватное питание<br>/ Мальабсорбция<br>/ Заболевания ЖКТ<br>/ Прием аноректиков                    |

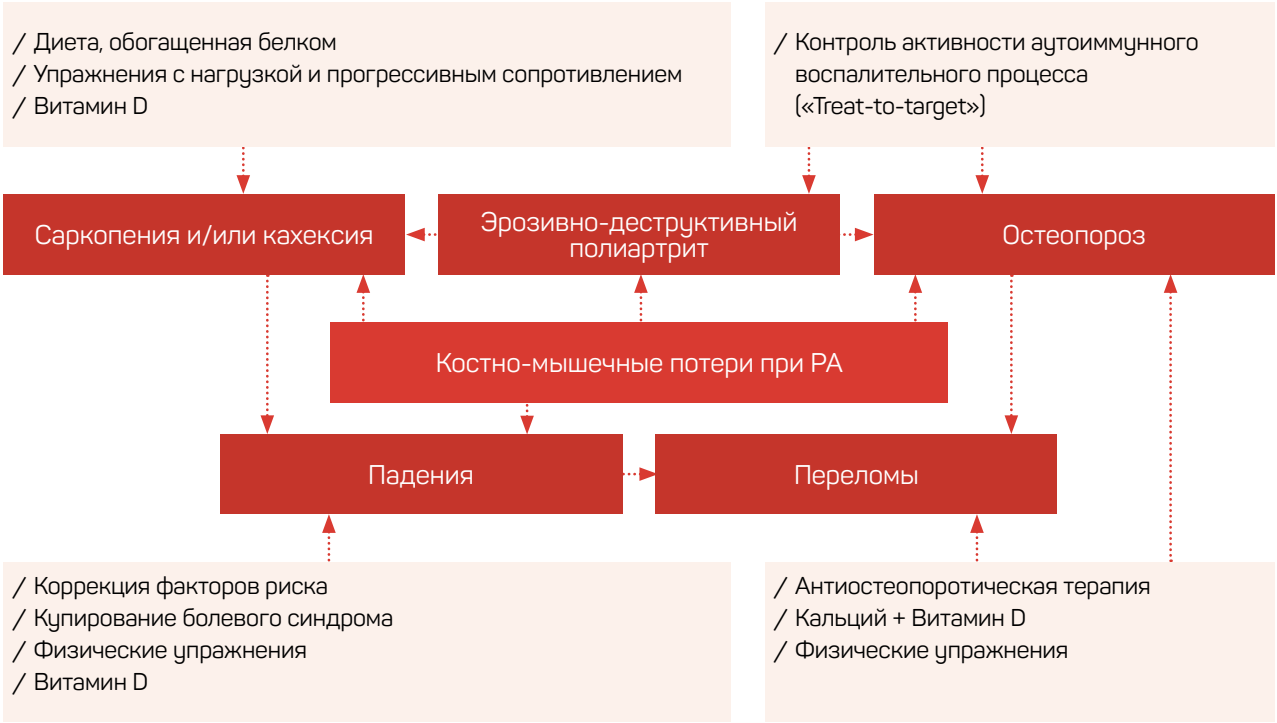
Таблица 4  
Влияние БПВП на МПК и частоту переломов у больных РА

| Лекарственные препараты                     | Оказываемый эффект на МПК                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Синтетические БПВП                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Метотрексат                                 | Не оказывает негативного влияния на МПК (коррелирует с активностью заболевания) [37, 38]                                                                                                                                                                                          |
| Лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин | Нет данных                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ГИБП                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Ингибиторы ФНО-α                            | МПК: неизменна или увеличивается у пациентов, ответивших на терапию; терапия ингибиторами ФНО-α не превосходит другие стратегии лечения [41]. Костные маркеры: улучшение [42]. Переломы: сравнимая частота невертеброгенных переломов при других эффективных методах лечения [43] |
| Тоцилизумаб                                 | МПК: протективный эффект [44]. Костные маркеры: уменьшение костной резорбции [45]                                                                                                                                                                                                 |
| Ритуксимаб                                  | Костные маркеры: улучшение [46]. МПК: протективный эффект [46]                                                                                                                                                                                                                    |

ем деформаций суставов, высоким уровнем СРБ, серопозитивностью по ревматоидным факторам (РФ), отсутствием терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и высоким уровнем инвалидизации больных РА [25]. Нарушение композиционного состава тела отмечается уже на ранней стадии РА [26]. Сочетание саркопении и ОП, в литературе именуемое как «опасный дуэт», наиболее неблагоприятно, так как вдвое увеличивает риск переломов и преждевременной смерти пациентов [27]. Нередко для описания сочетания двух этих патологических состояний используются термины «сарко-остеопороз»

или «остеосаркопения» [28, 29]. В ряде исследований показано, что значения мышечной массы конечностей достоверно ниже у женщин с ОП, чем в группе с нормальной МПК. Выявлена положительная связь между снижением мышечной массы и МПК у женщин в постменопаузе. Саркопения выявляется у 50% женщин с остеопорозом, у 25% женщин с остеопенией [30], а также 45% женщин с переломом бедра имеют оба эти диагноза [31]. Саркопения и ОП — возраст-зависимые мультифакториальные заболевания, которые имеют много клинико-патогенетических параллелей, что позволяет думать об их возможной взаимосвязи. Многие считают

саркопению мышечным аналогом остеопороза в связи с наличием перекрестных факторов риска, общих патофизиологических механизмов развития, подходов в диагностике и неблагоприятных исходов. В развитии обоих состояний ключевую роль играют провоспалительные цитокины, которые способны индуцировать не только костную резорбцию, но и мышечную атрофию. К мышечно-активным цитокинам, или миоцитокинам относят: TNF-α (также его именуют «кахексин»), IL-1β, IL-6, INF-γ, TGF-β (фактор роста), которые запускают катаболические процессы с развитием дисбаланса между синтезом и распадом белков скелетной мускулатуры, что



приводит к ее атрофии [22]. К значимым факторам риска относятся: функциональная недостаточность суставов (ФНС), низкая физическая активность, снижение уровня циркулирующих анаболических гормонов, таких как гормоны роста, андрогены, эстрогены и дефицит витамина D. Катаболическими эффектами обладают и ГК, которые приводят к ГК-индуцированной миопатии и ОП. Существенное влияние на костный метаболизм и обеспечение нейромышечных функций оказывает дефицит витамина D, уровень которого значимо ниже у больных РА по сравнению с контрольной группой [32]. Установлено, что при дефиците 25(ОН) витамина D (<25 нмоль/л) риск развития саркопении увеличивается в 2 раза [33]. Вместе с тем назначение витамина D людям пожилого возраста предупреждает развитие саркопении, функциональных нарушений и снижает риск падений. Витамин D участвует в костном и кальциевом метаболизме, но также имеет вне-

скелетные эффекты. В ряде работ показано, что витамин D обладает иммуномодулирующим действием, способствует поддержанию иммунологической толерантности, и его недостаток увеличивает риск развития таких аутоиммунных заболеваний, как сахарный диабет 1 типа, рассеянный склероз, РА [32, 34]. Дефицит витамина D ассоциируется с более тяжелым течением РА и выраженными скелетно-мышечными болями, что указывает на важность его назначения больным не только с целью профилактики ОП, но и для дополнительного влияния на ревматоидный процесс [32]. Основные подходы, направленные на предотвращение костно-мышечных потерь у больных РА, включают профилактические мероприятия и терапию уже развившегося ОП и саркопении. Программа ведения больных подразумевает контроль активности и лечение РА в соответствии с принципами «Тreat-to-target» (T2T), коррекцию модифицируемых факторов риска сарко-остеопенического синдро-

Рис. 2  
Основные подходы к коррекции костно-мышечных потерь у больных ревматоидным артритом

ма, предупреждение падений и переломов, антиosteoporotic терапию, диету и физические упражнения (рис. 2).

**КОНТРОЛЬ АКТИВНОСТИ РА**  
За последние годы терапевтические подходы к ведению пациентов с РА претерпели существенные изменения. Терапия T2T предполагает раннее начало применения БПВП и активное подавление воспалительного процесса с достижением в кратчайшие сроки ремиссии или низкой активности заболевания. Это основная цель терапии. Лечение достоверно ассоциируется с замедлением деструкции суставов, скорости потери хрящевой и костной ткани [35]. По данным многочисленных исследований активность воспалительного процесса при РА индуцирует потерю костной массы и развитие системного ОП.



К сожалению, в настоящее время далеко не у всех пациентов с РА возможно достижение ремиссии даже при использовании комбинированной терапии, в том числе и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). В этом случае для снижения скорости костных потерь приходится использовать активные остеотропные препараты, например бисфосфонаты или ингибиторы RANKL (деносумаб), способные подавить чрезмерную резорбцию костной ткани у пациентов, не отвечающих на патогенетическую терапию РА [36]. Влияние БПВП на МПК представляет особый интерес, вместе с тем оно мало изучено и имеет противоречивые оценки (см. таб. 4). Метотрексат (MTX) остается «золотым стандартом» в лечении РА в связи с благоприятным соотношением эффективности/токсичность. Изучению влияния MTX на МПК посвящено небольшое количество исследований, в которых не было подтверждения его положительного эффекта. В лабораторных исследованиях показано, что MTX уменьшает экспрессию RANKL в синовиальной культуре фибробластов, ингибируя тем самым остеокластогенез. В небольшом клиническом исследовании, включающем 117 пациентов с РА, длительное назначение MTX не оказывало негативного влияния на показатели костного метаболизма [37]. Назначение MTX ассоциировалось с более низкой МПК шейки бедренной кости после 1 года лечения, однако при проведении многофакторного анализа было установлено, что данное снижение МПК связано с тяжестью заболевания и его активностью, а не с прямым негативным влиянием MTX на костную ткань. Кроме того, в большом когортном поперечном исследовании, включавшем 731 пациента с РА, показано, что низкие дозы MTX не были предикторами развития ОП в поясничном отделе

позвоночника и шейке бедренной кости [38]. Другие синтетические БПВП, которые используются для лечения РА, — лефлуномид, сульфасалазин и гидроксихлорохин; комбинации синтетических БПВП — показали свою эффективность в отношении активности заболевания [39]. К сожалению, ни один из этих агентов не был изучен в отношении влияния на МПК. Тем не менее лефлуномид продемонстрировал благоприятный эффект на параметры костной резорбции в лабораторных исследованиях [40].

**КАЛЬЦИЙ И ВИТАМИН D**

Адекватное потребление кальция и витамина D — базисное средство профилактики и лечения ОП и саркопении для всех групп больных РА. Особого внимания заслуживают пациенты с РА, длительно получающие ГК (>3 мес.), в виду быстрого развития у них нарушений кальциевого обмена со снижением абсорбции кальция в кишечнике и вторичным повышением паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови [47]. Витамин D признается в качестве ключевого регулятора костных и мышечных метаболических процессов (рис. 3), вместе с тем его неконтролируемое назначение не безопасно и должно быть строго обосновано [48]. Назначение препаратов кальция и витамина D связано с достоверным уменьшением частоты переломов проксимального отдела бедра и переломов других локализаций у женщин в постменопаузе и у мужчин [49]. Оптимальным и безопасным считается содержание сывороточного витамина D в пределах 75–125 нмоль/л (30–50 нг/мл). Если данный уровень витамина D не удается достичь пребыванием на солнце и диетой, то целесообразно назначение витамина D в виде лекарственных препаратов в

дозе 400-800 МЕ/сутки [50]. Всем больным РА со значениями МПК в пределах остеопении и ОП показано назначение препаратов кальция в дозе 1000-1500 мг в сутки, что соответствует 4 единицам молочной пищи (например, стакан молока, бутерброд с сыром и стакан йогурта). Назначение кальция в более высоких дозах не рекомендуется в связи с увеличением частоты случаев кардиоваскулярных осложнений [51, 52]. Прием препаратов кальция в виде монотерапии (без приема витамина D) не оказывает положительного эффекта на показатели МПК. Наряду с витамином D и кальцием состав препарата может содержать цинк, медь, магний, марганец, бор, имеющие дополнительные положительные эффекты на костную ткань и суставной хрящ. Контролируемых исследований, изучавших влияние дополнительного приема препаратов магния на костную ткань, было проведено мало, а полученные результаты недостаточно убедительны. Однако было показано, что дополнительное назначение магния наиболее эффективно у пациентов с изначально низким значением сывороточного содержания данного микроэлемента, а именно — у пожилых пациентов с синдромом немогности и у пациентов с наличием хронических заболеваний [53]. Медь, цинк и марганец входят в состав ряда ферментов, участвующих в процессах костного обмена. Установлена положительная корреляция между показателями МПК проксимального отдела бедренной кости и поясничного отдела позвоночника с уровнем меди и цинка в сыворотке крови [54, 55]. Бор оказывает влияние на метаболизм витамина D в организме и снижает избыточную активность паратиреоидного гормона, тем самым оказывая положительный эффект на костную ткань [56].



Рис. 3  
Основные эффекты витамина D

Представленные минералы еще называют остеотропными в связи с их способностью влиять на синтез коллагена, из которого на 90% состоит костный матрикс. Особое значение остеотропные минералы приобретают при репарации кости после перелома. В одной из экспериментальных работ было показано, что сочетанный прием кальция с остеотропными минералами и витамином D способствует улучшению и ускорению темпов сращения берцовой кости после перелома в 1,6 раза, повышает прочность и эластичность костной ткани [57]. Поэтому для профилактики и лечения остеопороза очень важно дополнительное включение препаратов, содержащих, помимо кальция и витамина D, различные микронутриенты (медь, цинк, марганец и др.).

**ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

К дополнительным мерам профилактики костно-мышечных потерь относятся рекомендации по оптимальному уровню физической активности для улучшения прочности костей, поддержания мышечной силы и баланса [58].

Регулярные силовые анаэробные физические нагрузки с прогрессивным сопротивлением в сочетании с аэробными тренировками приводят к замедлению потери МПК в проксимальном отделе бедренной кости [59], увеличению мышечной массы и силы, а также положительно влияют на функциональный статус больных РА [60]. Для пациентов с РА предпочтение следует отдавать таким занятиям, как плавание, езда на велосипеде, тай чи и др. В исследовании А. В. Lemmey с соавт. было показано, что выполнение регулярных физических тренировок больными РА в течение 24 недель приводило к достоверному увеличению тощей массы тела на 1,2 кг и снижению жировой массы туловища на 2,5 кг [61]. Эффективность физических нагрузок превышает результаты других видов лечения саркопении, применяющихся без сочетания с физической нагрузкой [33].

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИЕТЕ**

Особого внимания заслуживают и диетические рекомендации пациентам, направленные на поддержание анаболических процессов и употребление пищи с высоким содержанием белков и аминокислот. В ежедневный рацион необходимо включать 25–30 г белка за один прием пищи или 0,8 г белка/

кг массы тела в день [63]. Антисаркопеническая диета включает употребление в день 1 стакана молока (около 300 мг кальция), 500 г фруктов и овощей, а также продуктов, обогащенных омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами.

**АНТИОСТЕОПОРОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

Бисфосфонаты способны ингибировать синтез провоспалительных цитокинов и развитие костных эрозий при РА [64]. У пациентов с ранним артритом бисфосфонаты в комбинации с метотрексатом эффективно предотвращают развитие костной деструкции [65]. Прием бисфосфонатов ассоциирован с 27% снижением риска смерти у пожилых больных по сравнению с пациентами, не получавшими данной терапии [66]. Оссеин-гидроксипатитный комплекс. Остеогенон, с одной стороны, благодаря наличию в составе комплекса органических веществ (остеокальцин, коллаген, факторы роста) стимулирует дифференцировку и пролиферацию остеобластов, способствуя формированию костной ткани. С другой стороны, за счет гидропатита (комплекс кальция и фосфора в соотношении 2:1), необходимого для минерализации костной ткани, обеспечивает ее оптимальное качество.

Биодоступность кальция в Остеогеноне выше по сравнению с другими препаратами, содержащими этот микроэлемент. Ежедневный прием 2–4 таблеток препарата Остеогенон достоверно увеличивает минеральную плотность костной ткани (МПК) и при совместном приеме с антирезорбентами позволяет снизить риски возникновения переломов.

Препарат характеризуется хорошей переносимостью.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОП и саркопении — возраст-ассоциированные многофакторные перекрестные патологические состояния, характеризующиеся снижением костной и мышечной массы, а также увеличением риска падений и переломов. Особую актуальность данные нарушения приобретают у больных РА, так как значительно ухудшают течение и прогноз болезни. Своевременная диагностика, проведение профилактики и лечения ОП и саркопении с воздействием на модифицируемые факторы риска, активность ревматоидного воспаления, назначение антиостеопоротической терапии, назначение кальция и витамина D, регулярные физические упражнения с сопротивлением, соблюдение диетических рекомендаций позволяют предотвратить костно-мышечные потери у больных РА.

#### Литература

- Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М. ГЭОТАР-Медиа. 2010. С. 90-230.
- Mikuls T.R., Fay B.T., Michaud K., et al. Associations of disease activity and treatments with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry // Rheumatology (Oxford). 2011. No. 50. P. 101-109.
- Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М. 1997. 329 с.
- Gough A.K., Lilley J., Eyre S., et al. Generalized bone loss in patient with early rheumatoid arthritis // Lancet. 1994. No. 344 (8914). P. 23-27.
- Goldring S.R. The effects of inflammatory arthritis on bone remodeling // Arthritis

- Res. 2005. No. 7 (Suppl 1). S. 12.
- Bezerra M.C., Carvalho J.F., Prokopowitsch A.S., Pereira R.M. RANK, RANKL and osteoprotegerin in arthritic bone loss // Braz J Med Biol Res. 2005. No. 38 (2). P. 161-70.
  - Forsblad d'Elia H., Larsen A., Waltbrand E., et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis // Ann Rheum Dis. 2003. No. 62 (7). P. 617-623.
  - Solomon D.H., Finkelstein J.S., Shadick N., et al. The relationship between focal erosions and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis (OPiRA) cohort stud // Arthr Rheum. 2009. No. 60. P. 1624-1631.
  - Fardellone P., Séjourné A., Paccou J., Goëb V. Bone Remodelling Markers in Rheumatoid Arthritis. Mediators of Inflammation. 2014. Article ID 484280. 5 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/484280>
  - Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Дыдыкина И.С. и др. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2014. № 52 (4). С. 393-397.
  - Гукасян Д.А., Балабанова Р.М., Смирнов А.В., Насонов Е.Л. Изучение взаимосвязи между минеральной плотностью костной ткани и клинико-лабораторными показателями активности ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2005. № 1. С. 18-21.
  - Sinigaglia L., Nervetti A., Mela Q., et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis // J Rheumatol. 2000. No. 27. P. 2582-2589.
  - Güler-Yüksel M., Allaart C.F., Goekoop-Ruiterman Y.P., et al. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2009. No. 68 (3). P. 330-336.
  - Deodhar A.A., Woolf A.D. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review // Br J Rheumatol. 1996. No. 35 (4). P. 309-322.
  - Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Вторичный остеопороз: особенности течения и терапии при ревматоидном артрите // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2005. № 8 (47). С. 70-74.
  - Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине // Научно-практическая ревматология. 2005. № 1. С. 4-7.
  - Haugeberg G., Strand A., Kvien T.K., Kirwan J.R. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-controlled trial // Arch Intern Med. 2005. No. 165 (11). P. 1293-1297.

- Habib G.S., Haj S. Bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis treated with corticosteroids // Clin Rheumatol. 2005. No. 24 (2). P. 129-133.
- Kanis J.A., Burlet N., Cooper C., et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos Int. 2008. No. 19. P. 399-428.
- Van Staa T.P., Geusens P., Bijlsma J.W., et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2006. No. 5. P. 3104-3112.
- Evans W.J., Morley J.E., Argiles J., et al. Cachexia: a new definition // Clin Nutr. 2008. No. 27 (6). P. 793-799.
- Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People // Age Ageing. 2010. No. 39 (4). P. 412-423.
- Baumgartner R.N., Koehler K.M., Romero L.J., et al. Epidemiology of sarcopenia in elderly people in New Mexico // Am J Epidemiol. 1998. No. 147. P. 744-63.
- Roubenoff R. Sarcopenia: effects on body composition and function // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2003. No. 58 (11). P. 1012-7.
- Giles J.T., Matthew Allison, Roger S. Blumenthal, et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics // ARTHRITIS & RHEUMATISM. 2010. No. 62 (11). P. 3173-3182.
- Marcora S.M., Chester K.R., Mittal G., et al. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis // Am J Clin Nutr. 2006. No. 84. P. 1463-72.
- Crepaldi G., Maggi S. Sarcopenia and osteoporosis: A hazardous duet // J Endocrinol Invest. 2005. No. 28 (10). P. 66-68.
- Binkley N., Buehring B. Beyond FRAX: it's time to consider «sarco-osteopenia» // J Clin Densitom. 2009. No. 12. P. 413-6.
- Drey M., Sieber C.C., Bertsch T., et al. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone // Aging Clin Exp Res. 2015 Nov 12 [Epub ahead of print].
- Walsh M.C., et al. Hunter G.R., Livingstone M.B. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density // Osteoporos Int. 2006. No. 17. P. 61-67.
- Di Monaco M., Vallero F., Di Monaco R., Tappero R. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture // Arch Gerontol Geriatr. 2011. No. 52. P. 71-74.
- Kostoglou-Athanassiou I., Athanassiou P., Lyraki A., et al. Vitamin D and rheumatoid arthritis // Ther Adv Endocrinol Metab. 2012. No. 3 (6). P. 181-187.
- Burton L.A., Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia // Clinical

- Interventions in Aging. 2010. No. 5. P. 217-28.
- Jankosky C., Deussing E., Gibson R., Haverkos H. Viruses and vitamin D in the etiology of type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis // Virus Res. 2012. No. 163. P. 424-430.
  - Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force // Annals of the rheumatic diseases. 2016. No. 75 (1). P. 3-15.
  - Vis M., Güler-Yüksel M., Lems W.F. Can bone loss in rheumatoid arthritis be prevented? // Osteoporosis International. 2013. No. 24 (10). P. 2541-2553.
  - Minaur N.J. Kounali D., Vedi S., et al. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. II. In vivo effects on bone mineral density // Rheumatology (Oxford). 2002. No. 41 (7). P. 741-749.
  - Di Munno O., Mazzantini M., Sinigaglia L., et al. Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study // J Rheumatol. 2004. No. 31 (7). P. 1305-9.
  - O'Dell J.R., Mikuls T.R., Taylor T.H., et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure // N Engl J Med. 2013. No. 369 (4). P.307-18.
  - Kobayashi Y., Ueyama S., Arai Y., et al. The active metabolite of leflunomide, A771726, inhibits both the generation of and the bone-resorbing activity of osteoclasts by acting directly on cells of the osteoclast lineage // J Bone Miner Metab. 2004. No. 22 (4). P. 318-28.
  - Sakthiswary R., Das S. The effects of TNF-α antagonist therapy on bone metabolism in rheumatoid arthritis: a systematic review // Current drug targets. 2013. No. 14 (13). P. 1552-7.
  - Chopin F., Garnero P., le Henanff A., et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis // Annals of the Rheumatic Diseases. 2008. No. 67 (3). P. 353-7.
  - Kim S.Y., Schneeweiss S., Liu J., et al. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs on nonvertebral fracture risk in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study // Journal of Bone and Mineral Research. 2012. No. 27 (4). P. 789-96.
  - Kume K., Amano K., Yamada S., et al. The effect of tocilizumab on bone mineral density in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis // Rheumatology. 2014. No. 53 (5). P. 900-3.
  - Garnero P., Thompson E., Woodworth T., et al. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: Results from a substudy of the multicenter

- double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone // Arthritis & Rheumatism. 2010. No. 62 (1). P. 33-43.
- Wheathe G., Hogan V.E., Teng Y.K., et al. Suppression of bone turnover by B-cell depletion in patients with rheumatoid arthritis // Osteoporosis International. 2011. No. 22 (12). P. 3067-72.
  - Klein R.G., Arnaud S.B., Gallagher J.C., et al. Intestinal absorption in exogenous hypercortisolism: role of 25-hydroxyvitamin D and corticosteroid dose // J Clin Invest. 1977. No. 60. P. 253-9.
  - Reid I.R., Bolland M.J., Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis // The Lancet. 2014. No. 383 (9912). P. 146-55.
  - Avenell A., Mak J.C., O’Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men // Cochrane Database Syst Rev. 2014. No. 4.
  - Gallagher J.C., Sai A., Templin T., et al. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial // Annals of Internal Medicine. 2012. No. 156 (6). P. 425-37.
  - Van Hemelrijck M., Michaelsson K., Linseisen J., et al. Calcium intake and serum concentration in relation to risk of cardiovascular death in NHANES III // PLoS One. 2013. No. 8 (4):e61037.
  - Choy E., Ganeshalingam K., Semb A.G., et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment // Rheumatology. 2014. No. 53 (12). P. 2143-54.
  - Nieves J.W. Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D // Osteoporos Int. 2013. No. 24 (3). P. 771-86.
  - Okuyay E., Ertugrul C., Acar B., et al. Comparative evaluation of serum levels of main minerals and postmenopausal osteoporosis // Maturitas. 2013. No. 76 (4). P. 320-5.
  - Zheng J., Mao X., Ling J., et al. Low serum levels of zinc, copper, and iron as risk factors for osteoporosis: a meta-analysis // Biol Trace Elem Res. 2014. No. 160 (1). P. 15-23.
  - Nielsen F.H., Hunt C.D., Mullen L.M., et al. Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women // FASEB. 1987. J1. P. 394-7.
  - Демидов В.И., Жидоморов Н.Ю., Громова О.А. и др. Роль кальция, витамина D3 и остеотропных минералов в профилактике и комплексном лечении перелома берцовой кости: результаты рандомизированного плацебо // Лечащий врач. 2014. № 12.
  - Evstigneyeva L., Kozhemyakina E., Lesnyak O., et al. Effect of Exercise for Patient with

- Osteoporotic Vertebral Fractures // Annals of the Rheumatic Diseases. 2013. No. 72 (Suppl 3). A1370-A1372.
- De Jong Z., Munneke M., Lems W.F., et al. Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long-term high-intensity exercise: results of a randomized, controlled trial // Arthritis & Rheumatism. 2004. No. 50 (4). P. 1066-76.
  - Lemmey A.B., Williams S.L., Marcora S.M., et al. Are the benefits of a high-intensity progressive resistance training program sustained in rheumatoid arthritis patients? A 3-year followup study // Arthritis care & research. 2012. No. 64 (1). P. 71-5.
  - Lemmey A.B., Marcora S.M., Chester K., et al. Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial // Arthritis Care & Research. 2009. No. 61 (12). P. 1726-34.
  - Rall L.C., Meydani S.N., Kehayias J.J., et al. The effect of progressive resistance training in rheumatoid arthritis. Increased strength without changes in energy balance or body composition // Arthritis & Rheumatism. 1996. No. 39 (3). P. 415-26.
  - Waters D.L., Baumgartner R.N., Garry P.J., et al. Advantages of dietary, exercise-related, and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: an update // Clin Interv Aging. 2010. No. 5. P. 259-70.
  - Romas E. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and therapeutic approaches with bisphosphonates // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2005. No. 19 (6). P. 1065-79.
  - Suzuki Y. Secondary osteoporosis. Bisphosphonates as a possible strategy for the prevention of bone destruction in rheumatoid arthritis // Clinical calcium. 2007. No. 12. P. 1909-13.
  - Sambrook P.N., Cameron I.D., Chen J.S., et al. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality in frail older people: a prospective five-year study // Osteoporosis international. 2011. No. 22 (9). P. 2551-6.





# СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОА: РИСКИ И ПРЕИМУЩЕСТВА

**По прогнозам экспертов, остеоартрит станет самой распространенной причиной инвалидности к 2030 году в результате увеличения ожидаемой продолжительности жизни и влияния факторов риска, таких как ожирение и гиподинамия. Современная терапия этого заболевания преследует две основные цели: уменьшение боли и воспаления в суставе и предотвращение дальнейшего прогрессирования болезни. Прошедший 2019 год продемонстрировал интерес к оценке эффективности и потенциальных рисков фармакотерапии остеоартрита**

Время остеоартрита (ОА) значительно возросло за последние 15 лет. J. R. Chua и соавт. предлагали пациентам с ОА и ревматоидным артритом (РА) оценить состояние своего здоровья с помощью многомерного опросника RAPID3, основанного на мнении самого пациента при посещении амбулаторной клиники. Бремя ОА и РА оказалось одинаковым для обеих групп больных. При последующем посещении амбулатории (спустя 6 месяцев) у пациентов с ОА результаты анкетирования соответствовали худшим показателям, чем у пациентов с РА, вероятнее всего, вследствие более эффективных методов лечения РА в сравнении с ОА [1].

На протяжении десятков лет господствовала единая теория происхождения ОА — хроническая перегрузка и нарушение биомеханики сустава. В настоящее время известно, что ОА представляет собой гораздо более сложный про-

цесс, состоящий из воспалительных и метаболических факторов. Хронический синовит и системная воспалительная активность (метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа), нарушения репаративных процессов, «механический стресс» играют ключевую роль в патогенезе ОА.

Современная терапия ОА преследует две основные цели: уменьшение боли и воспаления в суставе и предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания. Прошедший 2019 год продемонстрировал интерес к оценке эффективности и потенциальных рисков фармакотерапии ОА.

Известно, что парацетамол является препаратом выбора в лечении боли во многих клинических руководствах по ОА, однако недавний сетевой метаанализ показал, что эффективность этого лекарственного средства довольно ограничена [2, 3]. В 2019 году был опубликован Кокрейновский обзор о пользе и вреде парацетамола на примере 3541 пациента с гонартрозом и кок-



**Шостак  
Надежда  
Александровна**

заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

сартрозом [4]. Доза парацетамола варьировала от 1,95 г до 4 г в сутки, период наблюдения за пациентами составлял 3 месяца. Авторы приходят к выводу, что парацетамол обеспечивает лишь минимальное облегчение боли и улучшение функции сустава, а из-за краткосрочности клинических испытаний судить о повышении риска серьезных нежелательных явлений не представляется возможным. Таким образом, по мнению авторов, место парацетамола в облегчении симптомов ОА нуждается в пересмотре. D. Gregori и соавт. [5] провели систематический обзор с помощью Байесовского метаанализа, включающего 31 плацебо-контролируемое рандомизированное исследование в течение не менее



**Правдюк  
Наталья  
Григорьевна**

к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

12 месяцев наблюдения пациентов с ОА коленного сустава. Первичной конечной точкой являлась боль, оцененная с помощью индексов WOMAC или ВАШ. Были изучены стандартные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и коксибы, парацетамол и нутрицевтики, внутрисуставные инъекции гиалуроната и кортикостероиды. Полученные результаты свидетельствовали о небольшом облегчающем влиянии изучаемых фармакологических методов на боль, которое не превышало минимальной клинически значимой разницы. Тем не менее исследование имело ограничения в отношении небольшого размера выборки во многих наблюдениях.

Известно, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 связаны с повышенным сердечно-сосудистым риском. Однако на основании проведенного метаанализа (n=446763) по оценке риска развития инфаркта миокарда при использовании НПВП в терапии ОА получены данные о повышении риска острого сосудистого события при использовании любого НПВП. Риск инфаркта повышается на 15% при приеме цекоксиба (200 мг), на 25% — при использовании напроксена (500 мг), на 35%, 40% и 55% — при приеме диклофенака (100 мг), ибупрофена (1200 мг) и рофекоксиба (25 мг), соответственно. Риск развития инфаркта миокарда при использовании цекоксиба зависел от постоянного применения препарата в течение 30 дней и более, тогда как для ибупрофена, рофекоксиба, диклофенака и напроксена повышенный риск наблюдался в течение первых 7 дней использования. Абсолютный риск инфаркта миокарда, связанного с применением НПВП, оценивался примерно в 0,5–1% в год [6]. Отмечен более высокий риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) при использовании любых НПВП, вероятно, в

результате задержки натрия и воды в процессе ингибирования синтеза простагландинов, управляемых ЦОГ. Повышенный риск геморрагического острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ассоциируется с приемом некоторых НПВП (диклофенак, мелоксикам). Риск острого повреждения почек повышается при использовании неселективных НПВП у пациентов с ОА в сочетании с артериальной гипертензией, ХСН, сахарным диабетом [7].

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании было показано, что повторные внутрисуставные введения кортикостероидов в коленный сустав при гонартрозе были связаны с большей потерей толщины хряща, что видно на МРТ-изображениях через 2 года лечения [8]. C. Zeng с соавт. оценивали рентгенологические изменения у пациентов, получающих внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов. Частота рентгенологического прогрессирования ОА (0–48 мес.) была выше в основной группе больных [9]. D. Dorleijn с соавт. изучали эффективность внутримышечного введения триамцинолона (40 мг) при коксартрозе. Через 2 недели после введения стероидов в основную группу отмечалось уменьшение боли в суставе и улучшение функции (ВАШ, WOMAC), которые сохранялись до 12 недель наблюдения. Однако неизвестно, могут ли внутримышечные инъекции повышать риск дегенерации хряща и имеет ли это клиническое значение [10].

В отношении использования опиоидных анальгетиков получены неутешительные данные. У больных в возрасте 50 лет и старше с ОА (n=88902) первоначальное назначение трамадола было связано со значительно более высоким уровнем смертности в течение 1 года наблюдения по сравнению с обычно назначаемыми НПВП: напроксен

(отношение рисков, HR) — 1,71; диклофенак (HR) — 1,88; целекоксиб (HR) — 1,70; эторикоксиб (HR) — 2,04 [11]. Поскольку имелись серьезные ограничения в дизайне исследования, необходимы дополнительные испытания для уточнения степени негативного влияния трамадола на здоровье пациентов. Известно, что капсаицин используется в качестве местного обезболивающего средства. R. M. Stevens с соавт. изучали эффективность и безопасность высокоочищенного транскарпаина в инъекционной форме (CNTX-4975) у пациентов с гонартрозом. 2172 пациентам выполнены одна внутрисуставная инъекция (0,5 или 1 мг CNTX-4975 или плацебо). Оценивались динамика боли и функциональный статус на 12-й неделе наблюдения. CNTX-4975 в дозе 1 мг оказал большее влияние на снижение интенсивности боли и улучшение функции сустава, чем плацебо (разница с плацебо -1,5; 95% ДИ от -2,2 до -0,8). Благоприятные эффекты сохраняются до 24 недели (разница с плацебо -0,9; от -1,6 до -0,1). Профиль безопасности был сопоставим с плацебо [12]. Кроме того, проведены два двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследования по изучению эффективности подкожного введения лутикизумаба (анти-интерлейкина-1 $\alpha$ / $\beta$  — анти-IL-1 $\alpha$ / $\beta$ ) в дозах 25, 100 или 200 мг каждые 2 недели на протяжении 50 недель у больных гонартрозом, осложненным реактивным синовитом (при МРТ или УЗИ) и эрозивным ОА кисти [13, 14]. Только для одной дозы (100 мг) лутикизумаба небольшой статистически значимый симптоматический эффект наблюдался через 16 недель терапии с последующим снижением ее эффективности. В обоих исследованиях не наблюдалось влияния терапии на синовит. Лечение блокаторами ФНО- $\alpha$  эф-

фективно при многих воспалительных ревматических заболеваниях. Эффективность и безопасность этанерцепта в дозе 50 мг в неделю (25 мг в неделю после 24 недели подкожно) исследовался в 12-месячном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 90 пациентов с эрозивным ОА. Первичная конечная точка — изменение боли по ВАШ через 24 недели лечения не была достигнута [15]. Галканезумаб — гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), который играет роль в генерации боли при ОА — изучался в двойном слепом плацебо- / целекоксиб-контролируемом рандомизированном исследовании (от 5 до 300 мг подкожно каждые 4 недели, дважды) у 266 пациентов с ОА коленного сустава [16]. Первичным результатом было изменение боли по ВАШ и WOMAC через 8 недель терапии. Запланированный промежуточный анализ показал недостаточную эффективность препарата, поэтому исследование было прекращено. На современном этапе в условиях реальной клинической практики существуют эффективные лекарственные препараты с благоприятным профилем безопасности, применение которых позволяет достигать терапевтические мишени у пациентов с ОА. Препараты группы замедленного симптом-модифицирующего действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOAs) обладают собственным анальгетическим эффектом, участвуют в подавлении катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА [17]. Согласно обновленному алгоритму рекомендаций Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society

for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCO) 2019 года по ведению пациентов с ОА коленного сустава лечебная тактика включает сочетание нефармакологических и фармакологических методов. SYSADOA является обязательным компонентом лечения ОА: рецептурный кристаллический глюкозамин сульфат (ГС; 1500 мг в сутки), хондроитин сульфата (ХС; 800 мг в сутки), неомыляемые соединения авокадо и сои, диацереин. Рекомендуется использовать пероральные НПВП в качестве терапии 2-го этапа эпизодически, при более длительном приеме использование оральных НПВП должно основываться на профиле риска пациента. Использование гиалуроновой кислоты внутрисуставно рекомендуется пациентам, у которых есть противопоказания к приему НПВП или при сохранении симптомов заболевания на фоне противовоспалительной терапии [18]. Молекулярные механизмы противовоспалительных эффектов ХС и ГС обусловлены взаимодействием с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности хондроцитов и других видов клеток, которые приводят к ингибированию транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, стимулирующего синтез провоспалительных цитокинов. Применение микрокристаллического глюкозамин сульфата продолжительностью от 6 месяцев до 3 лет при ОА доказало его преимущество перед плацебо по влиянию на боль и функцию суставов, сопоставимое с применением коротких курсов НПВП, а также торможение прогрессирования ОА. В России накоплен опыт использования инъекционной и пероральной форм ГС — Сустагард® Артро, изучен синергизм препарата с 7 наиболее часто назначаемыми НПВП, сообщается о возможных антитромботических эффектах ГС. Комплексное противовоспалитель-

# Использование ХС и ГС позволяет снизить потребность в НПВП, обладающих кардиоваскулярным риском, у пациентов с остеоартритом и сердечно-сосудистой патологией

ное действие ГС, обусловленное снижением синтеза провоспалительных цитокинов и ослаблением их воздействия на клетки, — фактор, влияющий на патогенез не только ОА, но и коморбидных состояний, которые сопровождаются хроническим воспалением [19]. Показано, что прием ГС и ХС может ассоциироваться со сниженным риском рестеноза стента у пациентов после эндоваскулярного вмешательства на сосудах. Блокада сигнального пути NF- $\kappa$ B способствует снижению гиперпролиферации гладкомышечных клеток и торможению роста неоинтимы вокруг стента. Кроме того, экспериментальные исследования ХС и ГС указали на антипролиферативный и слабый антитромботический эффекты ГС и ХС, которые также способствуют снижению гиперплазии неоинтимы. Использование ХС и ГС позволяет снизить потребность в НПВП, обладающих кардиоваскулярным риском, у пациентов с ОА и сердечно-сосудистой патологией [20]. Потенциально возможная антитромботическая активность ГС может быть обусловлена, в частности, инактивацией сигнальных путей NF- $\kappa$ B в тромбоцитах. Хемореактомное моделирование антитромботических эффектов ГС и НПВП у лабораторных крыс показало,

что молекулы могут ингибировать 12-липоксигеназу тромбоцитов, снижать синтез тромбксана A2 и B2 в цельной крови, повышать активность антитромбина и ингибировать агрегацию тромбоцитов, вызванную коллагеном, арахидоновой кислотой или аденозиндифосфатом (АДФ). При этом антитромботическая активность ацетилсалициловой кислоты (АСК) и мелоксикама была выше в среднем в 2,5–3 раза, чем активность ГС, а декскетопрофена и диклофенака — только на 15–20%. Результаты хемореактомного анализа показывают, что антитромботические эффекты ГС и НПВП, тормозящие интенсивность роста тромбоцитарных агрегатов, могут дополнять друг друга. Полученные данные позволяют предположить, что комбинация ГС (Сустагард Артро) и аспирина (АСК), при условии персонализированного подбора доз обоих препаратов, может оказаться перспективной для лечения ОА в сочетании с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярной болезнью [21]. В проспективном когортном исследовании VITAL (n=77510, мужчины и женщины в возрасте от 50 до 76 лет), изучающем связь между применением глюкозамина и хондроитина, общей смертностью и смертностью от конкретных при-

чин, продемонстрировано статистически значимое снижение риска общей смертности на 18% среди пациентов, принимающих глюкозамин. Использование глюкозамина было связано со снижением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 12%, риск смерти от рака снижен на 13% и на 33% — от других причин [22]. Ингибирование NF- $\kappa$ B — далеко не единственный молекулярный механизм действия ГС, важный для лечения ОА. В работе И. Ю. Торшина и соавт. изучались потенциальные эффекты воздействия ГС на кинин (совокупность всех ферментов-киназ) человека. ГС продемонстрировал уникальный профиль воздействия на киназы. В частности, ингибируя активность циклин-зависимых киназ, ГС тормозит пролиферацию, а ингибирование молекулой ГС киназ CHEK1, Src и PRKCD стимулирует апоптоз опухолевых клеток. Таргетное ингибирование 31 из 297 киназ человека ГС целесообразно в рамках комбинированной противоопухолевой терапии лейкоза, рака молочной железы, толстого кишечника, меланомы, немелкоклеточного рака легких. Ингибирование установленной выборки киназ также способствует снижению избыточного ангиогенеза, преодолению метастазирования и резистентности к химиотерапии [23]. Снижение риска колоректального рака при приеме стандартизированного микрокристаллического ГС и /или ХС в среднем на 21% продемонстрировано в когортном исследовании E. D. Kantor (относительный риск 0,79; 95% ДИ 0,63–1,00) [24]. Имеющиеся данные позволяют сформировать взвешенный подход к выбору фармацевтических средств и их комбинаций у пациентов с ОА и онкологическим заболеванием. При симптоматическом ОА может быть применена интермиттирующая схема парентерального вве-



дения, апробированная при ОА коленного сустава. Схема включает назначение ХС в виде Хондрогарда (фармакопейная субстанция CS-Bioactive©, Биоиберики С.А.У., Испания «Сотекс») первые 3 инъекции по 1,0 мл в/м (100 мг/1,0 мл), при хорошей переносимости, начиная с 4 инъекции, по 2,0 мл № 25 и ГС в виде Сустагарда Артро (фармакопейная субстанция Биоиберики С.А.У., Испания «Сотекс») по 3,0 мл в/м (200 мг/2,0 мл действующего вещества и 1,0 мл растворителя) через день № 20. Препараты вводятся в режиме чередования: 1, 3, 5-й и т. д. день — ХС; 2, 4, 6-й и т. д. день — ГС.

Учитывая высокую распространенность и социальную значимость ОА, разработка эффективных методов лечения относится к числу приоритетных направлений медицины. Эффективный контроль симптомов боли и воспаления, замедление прогрессирования болезни — основные точки приложения лекарственных методов лечения ОА, среди которых значимым преимуществом обладают симптом-модифицирующие препараты замедленного действия.

#### Литература

- Chua J.R., Jamal S., Riad M., Castrejón I., Malfait A.M., Block J.A., et al. Disease burden in osteoarthritis is similar to that of rheumatoid arthritis at initial rheumatology visit and significantly greater six months later // *Arthritis Rheum.* 2019. No. 71. P. 1276-1284.
- Machado G.C., Maher C.G., Ferreira P.H., Pinheiro M.B., Lin C.W., Day R.O., et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials // *BMJ.* 2015. No. 350 (h1225).
- Da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N., Nartey L., Wandel S., Juni P., et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis // *Lancet.* 2017. No. 390. P. 21-33.
- Leopoldino A.O., Machado G.C., Ferreira P.H., Pinheiro M.B., Day R., McLachlan A.J., et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. No. 2: CD013273.
- Gregori D., Giacomelli G., Minto C., Barbetta B., Gualtieri F., Azzolina D., et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // *J Am Med Assoc.* 2018. No. 320. P. 2564-2579.
- Bally M., Dendukuri N., Rich B., Nadeau L., Helin-Salmivaara A., Garbe E., et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data // *BMJ.* 2017. No. 357. J. 1909.
- Cooper C., Chapurlat R., Al-Daghri N., Herrero-Beaumont G., Bruyère O., Rannou F., Reginster J.-Y. (2019). Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? // *Drugs & Aging.* No. 36 (S1). P. 15-24. doi:10.1007/s40266-019-00660-1.
- McAlindon T.E., LaValley M.P., Harvey W.F., Price L.L., Driban J.B., Zhang M., et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial // *J Am Med Assoc.* 2017. No. 317. P. 1967-1975.
- Zeng C., Lane N.E., Hunter D.J., Wei J., Choi H.K., McAlindon T.E., et al. Intra-articular corticosteroids and the risk of knee osteoarthritis progression: results from the Osteoarthritis Initiative // *Osteoarthritis Cartil.* 2019. No. 27. P. 855-862.
- Dorleijn D.M.J., Luijsterburg P.A.J., Reijman M., Kloppenburg M., Verhaar J.A.N., Bindels P.J.E., et al. Intramuscular glucocorticoid injection versus placebo injection in hip osteoarthritis: a 12-week blinded randomised controlled trial // *Ann Rheum Dis.* 2018. No. 77. P. 875-882.
- Zeng C., Dubreuil M., LaRochelle M.R., Lu N., Wei J., Choi H.K., et al. Association of tramadol with all-cause mortality among patients with osteoarthritis // *J Am Med Assoc.* 2019. No. 321. P. 969-982.
- Stevens R.M., Ervin J., Nezzar J., Nieves Y., Guedes K., Burges R., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intra-articular CNTX-4975 (trans-capsaicin) for pain associated with osteoarthritis of the knee // *Arthritis Rheum.* 2019. No. 71. P. 1524-1533.
- Fleischmann R.M., Bliddal H., Blanco F.J., Schnitzer T.J., Peterfy C., Chen S., et al. A phase II trial of lutikizumab, an anti-interleukin-1alpha/beta dual variable domain immunoglobulin, in knee osteoarthritis patients with synovitis // *Arthritis Rheum.* 2019. No. 71. P. 1056-1069.
- Kloppenburg M., Peterfy C., Haugen I.K., Kroon F., Chen S., Wang L., et al. Phase IIa, placebo-controlled, randomised study of lutikizumab, an anti-interleukin-1alpha and anti-interleukin-1beta dual variable domain immunoglobulin, in patients with erosive hand osteoarthritis // *Ann Rheum Dis.* 2019. No. 78. P. 413-420.
- Kloppenburg M., Ramonda R., Bobacz K., Kwok W.Y., Elewaut D., Huizinga T.W.J., et al. Etanercept in patients with

inflammatory hand osteoarthritis (EHOA): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann Rheum Dis.* 2018. No. 77. P. 1757-1764.

- Jin Y., Smith C., Monteith D., Brown R., Camporeale A., McNearney T.A., et al. CGRP blockade by galcanezumab was not associated with reductions in signs and symptoms of knee osteoarthritis in a randomized clinical trial // *Osteoarthritis Cartil.* 2018. No. 26. P. 1609-1618.
- Atiquzzaman M., Karim M. E., Kopec J., Wong H., & Anis A.H. (2019). Role of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID s) in the Association between Osteoarthritis and Cardiovascular Diseases: A Longitudinal Study // *Arthritis & Rheumatology.* doi:10.1002/art.41027.
- Honvo G., Bannuru R.R., Bruyere O., et al. The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) recommendations for the reporting of harms in studies assessing drugs to be used in osteoarthritis: a consensus statement from a working group on the safety of anti-osteoarthritis medications // *Drugs Aging.* 2019. Vol. 36. № 1. P. 145-59.
- Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. Клинические рекомендации и алгоритмы // *РМЖ.* 2019. № 1. С. 1-6.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. и др. Профилактика рестеноза у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства: возможный патогенетический подход // *РМЖ.* 2019. № 1(\*). С. 1-9.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. и др. Хемореактивный анализ антитромботических эффектов глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов // *Современная ревматология.* 2019. № 13 (1). С. 129-134.
- Bell G.A., Kantor E.D., Lampe J.W., Shen D.D., & White E. (2012). Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality // *European Journal of Epidemiology.* No. 27 (8). P. 593-603. doi:10.1007/s10654-012-9714-6.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиля А.М. и др. Таргетное действие глюкозамина сульфата при сочетании остеоартрита и опухолевой патологии // *РМЖ.* 2019. № 1 (\*). С. 1-9.
- Kantor E.D., Zhang X., Wu K., et al. Use of glucosamine and chondroitin supplements in relation to risk of colorectal cancer: Results from the Nurses' Health Study and Health Professionals follow-up study // *Int J Cancer.* 2016. No. 139 (9). P. 1949-1957. DOI: 10.1002/ijc.30250.



# ХОНДРОГАРД® и СУСТАГАРД® АРТРО

## СТАРТ-терапия остеоартрита и остеохондроза

- **СТАРТ-терапия<sup>1,2,3,4</sup>:**  
схема чередования  
парентеральных форм  
хондроитина сульфата  
и глюкозамина сульфата
- **Базисная терапия<sup>5</sup>:**  
пероральный глюкозамина сульфат  
в виде саше СУСТАГАРД® АРТРО



### ХОНДРОГАРД®

#### ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного  
и внутрисуставного введения  
1 мл №10, 2 мл №10, 2 мл №25

ЛСР-005817/09



### СУСТАГАРД® АРТРО

#### ГЛЮКОЗАМИН

Концентрат для приготовления раствора для внутри-  
мышечного введения 200 мг/мл в комплекте с раство-  
рителем №5 (5 ампул А по 2 мл, 5 ампул Б по 1 мл)

Порошок для приготовления раствора  
для приема внутрь 1,5 г №20

ЛСР-009268/09, ЛП-003149

Реклама

1. М.И. Удовика, «Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов». РМЖ Ревматология №7, 2017  
2. А.В. Наумов, М.Н. Шаров, Н.О. Ховасова, Ю.С. Прокофьева, «Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов». РМЖ Неврология №11, 2018  
3. А.В. Наумов, О.Н. Ткачева, Н.О. Ховасова, «Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу». РМЖ Ревматология №5, 2018  
4. Л.В. Васильева, А.В. Никитин, Е.Ф. Евстратова, Н.С. Бурдина, «Опыт сочетанного парентерального применения глюкозаминсульфата и хондроитинсульфата у больных с остеоартритом», Сборник тезисов/ Под редакцией: Академика РАН Мазурова В.И., доцента Трофимовой Е.А., СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018  
5. В.В. Бадокин, «Сустагард Артро - новый препарат глюкозамина сульфата в терапии остеоартроза», ФАРМАТЕКА, 2016, №19



# ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ — АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ, НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ

**Псориатический артрит — хроническое воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, связанное с псориазом, наиболее часто проявляющееся периферическим артритом, энтезитами, дактилитами и спондилоартритом. Псориатический артрит оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов и требует высоких затрат на здравоохранение и лечение. Его раннее выявление и лечение важны для улучшения отдаленных прогнозов пациента**

**З**аболеваемость псориатическим артритом (ПсА) составляет ~ 6 на 100000 человек в год, а распространенность ~ 1-2 на 1000 человек населения в целом. Ежегодная частота ПсА у пациентов с псориазом составляет 2,7%, а распространенность колеблется от 6% до 41%. У большинства пациентов кожные изменения предшествуют артриту, у некоторых симптомы появляются одновременно, а у 10% артрит проявляется первым. Распределение периферического артрита варьирует от асимметричного олигоартрита до симметричного полиартрита. Обычно поражаются дистальные межфаланговые суставы, у части больных это единственное проявление артрита. У некоторых пациентов отмечается быстропрогрессирующее течение заболевания с развитием деструкций суставов и более высокой смертностью. Псориатический артрит — это воспалительное заболевание, которое

включает в себя поражение периферических и осевых суставов, кожи, ногтей и энтезов. Отмечено, что ПсА выявляется у 6-42% больных псориазом, чаще у пациентов пожилого возраста, с длительным анамнезом и большой площадью распространения кожного псориаза.

Клинические проявления включают боль и отечность в суставах, обусловленные хроническим воспалительным процессом. Длительно существующий, недостаточно или неэффективно леченый процесс может приводить к необратимому повреждению суставов и инвалидности.

Кожный псориаз, как правило, предшествует артриту в течение многих лет. По данным разных авторов, распространенность недиагностированного ПсА у больных псориазом на момент обращения за медицинской помощью составляет около 15%. Таким образом, все больные псориазом должны быть обследованы на наличие ПсА на каждой стадии заболевания.



**Шостак  
Надежда  
Александровна**

заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

## АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО

Для скрининга ПсА доступно несколько анкет: вопросник TOPAS (Toronto Psoriatic Arthritis Screening Questionnaire), PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool), PASE (Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation), PASQ (Psoriasis and Arthritis Screening Questionnaire). Несмотря на достаточно широкое применение этих опросников в клинической практике, возможность дифференцировать ПсА от других форм артрита остается сложной задачей. Именно трудности дифференциации различных форм артритов врачи-дерматологи называют основной проблемой поздней диагностики ПсА, в то время как врачи-ревматологи связывают ее с несвоевременным направлением

пациента к ревматологу. Кроме того, расхождения могут быть связаны с тем, что врачи-дерматологи не всегда учитывают другие жалобы пациентов с псориазом, в частности на боли в суставах, что приводит к более поздней диагностике артрита и ухудшению прогноза. Поэтому необходимо усиливать взаимодействие дерматологов и ревматологов для наиболее ранней диагностики ПсА.

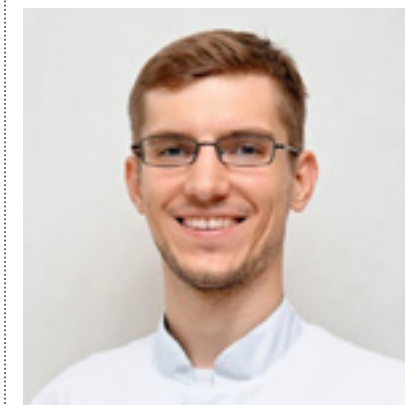
Ж. М. Коhen и соавт. разработали и внедрили простой скрининг-инструмент, который охватывает ключевые характеристики псориатического артрита — PSA, где P — это pain (боль в суставах), S — stiffness (скованность, возникающая после 30 минут периода бездействия), A — аксиальное поражение (вовлечение осевых

суставов или наличие воспалительного типа боли в спине). В настоящее время диагностика ПсА основана на использовании критериев CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis, 2006), включающих сочетание клинических признаков воспалительного заболевания суставов (артрит, энтезит, спондилит) и псориатического поражения кожи и/или ногтей (в том числе у ближайших родственников), дактилита, отрицательного резус-фактора (РФ) и типичных рентгенологических изменений. Специфичность критериев составляет 99,1%, но чувствительность выявления раннего ПсА низкая — 87,4%, поэтому критерии CASPAR могут использоваться в качестве подтверждения диагноза, а не скрининга.



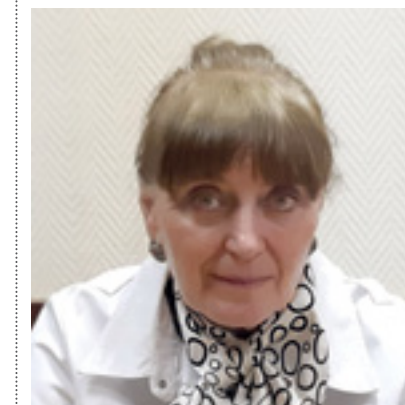
**Андрияшкина  
Дарья  
Юрьевна**

к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва



**Сомов  
Дмитрий  
Вадимович**

к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва



**Ткачева  
Вера  
Николаевна**

к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва



# Сравнительный анализ показал, что наличие у пациента сочетания псориаза и ПсА ассоциируется с повышением таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь и гиперлипидемия

**ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ И КОМОРБИДНОСТЬ**  
Сравнительный анализ показал, что наличие у пациента сочетания псориаза и ПсА ассоциируется с повышением таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь и гиперлипидемия, что обуславливает увеличение смертности от сердечно-сосудистых событий у этой категории больных. Кроме того, подсчитано, что пациенты с псориазом и тяжелым ПсА имеют более высокие показатели затрат на здравоохранение по сравнению с пациентами без сопутствующего ПсА, что также отражает важность ранней диагностики и лечения ПсА, которые способствуют улучшению прогноза и предотвращению разрушения суставов.

Согласно исследованию M. Haroon с соавт., задержка диагностики ПсА более 6 месяцев с момента появления симптомов и до визита к ревматологу приводит к появлению эрозий суставов и быстрой инвалидизации. Другие авторы показали, что лечение ПсА ассоциируется с улучшением физического состояния и качества жизни. Данные этих исследований позволяют предположить, что своевременное лечение может оказывать более

заметное влияние на активность заболевания и качество жизни. Кроме того, при определении тактики лечения, в том числе с помощью биологической терапии, важно учитывать различную эффективность в отношении кожных и суставных проявлений.

Улучшение понимания патогенеза ПсА привело к разработке эффективных биологических препаратов и лекарств с низкой молекулярной массой, выборочно блокирующих действие отдельных цитокинов и сигнальных путей, которые могут предотвращать прогрессирование заболевания и улучшать качество жизни. При этом, по крайней мере, 40 % пациентов имеют лишь частичный ответ или не отвечают вовсе на такое лечение. Ингибиторы ФНО-α (иФНО-α), ИЛ-23/17 (иИЛ-23/17) оказались весьма успешными в лечении проявлений заболевания. Однако точные механизмы, лежащие в основе патогенеза ПсА, который включает генетику, факторы окружающей среды и иммунопосредованное воспаление, сложны и недостаточно изучены. Вероятно, улучшение понимания патогенеза ПсА может помочь определить биомаркеры для диагностики, предсказать терапевтический ответ и ремиссию,

разработать лекарства и предсказать ответ на проводимую терапию. Сегодня большинство исследований при ПсА касается вовлечения кожи и суставов, вместе с тем у ряда пациентов заболевание начинается с энтезитов, что активно изучается в течение последних 10 лет.

Энтезиты — воспаления соединительной ткани между сухожилием или связкой и костью. По данным МРТ, энтезит подтверждается наличием воспаления костного мозга или мягких тканей, что может предшествовать клиническому вовлечению суставов. Своеобразным триггером для патологического повреждения энтезисов называют механическое напряжение, что отличается от механизмов поражения кожи и суставов при ПсА. Ключевая особенность ПсА — воспаление синовиальной оболочки, характеризующееся повышенной васкуляризацией и инфильтрацией иммунными клетками. Иммунные клетки выделяют провоспалительные медиаторы, активирующие фибробластоподобные синовиоциты, которые, обладая повышенной пролиферацией и инвазивностью, превращают синовиальную оболочку в своеобразный опухолевидный паннус, способный разрушать хрящ и кость. Активация моноцитарных предшественников клеток для формирования остеокластов дополнительно опосредует резорбцию кости, что приводит к деформации суставов и потере функции. Примерно у 50% пациентов рентгенологические изменения наступают в течение 2 лет от начала заболевания, так что наличие синовита и костных эрозий позволяют верифицировать диагноз и определиться с тактикой лечения.

Дактилит — также один из ключевых диагностических критериев ПсА, при этом даже анамнестические указания на перенесенный

Таблица 1  
Терапия псориатического артрита

|                            |                     |                                                                                                 |
|----------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Немедикаментозная терапия  |                     | Физиотерапия, эрготерапия, отказ от курения, борьба с лишним весом, массаж, физические нагрузки |
| Симптоматическое лечение   |                     | Нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды системно или внутрисуставно       |
| Пероральные малые молекулы |                     | Метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, циклоспорин, апремиласт                                 |
| Биологическая терапия      | Ингибиторы ФНО-α    | Этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол                              |
|                            | Ингибиторы ИЛ-12/23 | Устекинумаб                                                                                     |
|                            | Ингибиторы ИЛ-17    | Секукинумаб (Козэнтис), иксекизумаб                                                             |
|                            | CTLA4-Ig            | Абатацепт                                                                                       |
| Ингибитор янус-киназа      |                     | Тофацитиниб                                                                                     |

процесс имеет важное значение. При проведении ультразвукового сканирования определяются признаки синовита сустава и теносиновита, в то время как при МРТ выявляется энтезит. Артрит дистального межфалангового сустава связан с воспалением ногтевого ложа, который также может быть с энтезитом, поскольку ногтевое ложе и межфаланговый сустав имеют общие сухожильные вставки. Немедикаментозное и медикаментозное лечение ПсА (табл. 1) способно не только уменьшить симптомы, но и привести к ремиссии заболевания. В арсенале врачей имеется широкий спектр лекарственных терапии: от симптоматической (НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты и внутрисуставное введение глюкокортикоидов) до иммуномодулирующей. Трудности терапии обусловлены гетерогенностью заболевания. Современные представления о лечении позволяют врачу и пациенту подобрать оптимальное решение.

В то же время разработка и внедрение в практику новых классов генно-инженерных биологических препаратов (таких, как ингибиторы ИЛ-17, ведутся исследования ингибиторов ИЛ-23 при псориатическом

артрите) создают практикующим врачам дополнительные сложности в выборе соответствующего лечения. Для выбора оптимальной стратегии лечения с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) необходимо проведение прямых сравнительных исследований (Head-to-Head, H2H) между двумя видами ГИБП. Такими исследованиями стали SPIRIT H2H и EXCEED, в которых ингибиторы ИЛ-17А иксекизумаб и секукинумаб, соответственно, независимо сравниваются с ингибитором ФНО-α адалимумаб у пациентов с активным ПсА. Данные по эффективности в исследовании SPIRIT H2H на 24 неделе лечения показывают, что иксекизумаб не уступает адалимумабу по критериям Американского колледжа ревматологии (ACR) ACR20 и превосходит по достижению индекса площади поражения псориазом (PASI — Psoriasis Area Severity Index) PASI100. Исследование EXCEED — первое рандомизированное двойное слепое многоцентровое сравнительное клиническое исследование эффективности секукинумаба в сравнении с адалимумабом у пациентов с активным ПсА на 52 недели. Исследование закончено и предварительные данные, анонсированные в

пресс-релизе компании, показывают, что секукинумаб как минимум не уступает адалимумабу по ACR20 и превосходит по PASI90. Данные сравнительных клинических исследований, скорее всего, приведут к изменениям в рекомендациях к подходам в терапии ПсА и позволят докторам сделать обоснованный выбор терапии для своих пациентов.

**НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АКТИВНЫМ ПсА**  
Пациентам с активным ПсА рекомендуется:

- / отказаться от курения, так как доказано его отрицательное влияние на достижение эффекта терапии;
- / заниматься лечебной физкультурой (при условии отсутствия повреждения мышц, сухожилий, а также выраженных воспалительных процессов в суставах), проходить курсы физиотерапии, эрготерапии, массажа и иглоукалывания;
- / применять физические нагрузки с низким воздействием, такие как тай-чи, йога, пилатес, плавание вместо физических нагрузок с сильными воздействием (напрымер, бег);

/ снижать вес при наличии избыточной массы тела или ожирения для увеличения фармакологического ответа.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АКТИВНОГО ПСА

При выявлении признаков активного ПСА (наличие 1 и более припухшего и болезненного сустава и/или 1 и более дактилита, и/или 1 и более энтезита, и/или воспалительной боли в спине) требуется незамедлительное назначение медикаментозного лечения.

Активный ПСА у ранее не получавших лечение пациентов / Ингибиторы ФНО-α (иФНО-α), а не пероральные малые молекулы (ПММ), рекомендуются пациентам с активным ПСА и отсутствием предшествующего лечения. ПММ можно использовать у пациентов без тяжелого ПСА/псориаза (табл. 2), у тех, кто предпочитает пероральный прием вместо парентеральной терапии или с противопоказаниями к применению иФНО-α, включая застойную сердечную недостаточность, перенесенные ранее тяжелые или рецидивирующие

инфекции, или демиелинизирующее заболевание.

/ Для пациентов с активным ПСА, не получавшим ранее лечения, рекомендуется использовать ПММ или иФНО-α. Биологические препараты иИЛ-17 или/и ИЛ-12/23 могут применяться у пациентов с тяжелым псориазом/ПСА и противопоказаниями к терапии иФНО-α и ПММ. **Назначение иИЛ-17 предпочтительно по сравнению с иИЛ-12/23.** Биопрепараты иИЛ-12/23 могут назначаться пациентам с сопутствующими воспалительными заболеваниями кишечника. / У пациентов с активным ПСА рекомендуется использовать метотрексат по сравнению с монотерапией НПВП. Однако у больных без признаков тяжелого ПСА/псориаза и с риском токсического поражения печени после оценки противопоказаний рекомендуется назначать монотерапию НПВП.

Активный ПСА, несмотря на лечение пероральными малыми молекулами / Пациентам с активным ПСА, несмотря на лечение ПММ, реко-

мендуется переключиться на иФНО-α, иИЛ-17 или иИЛ-12/23 вместо переключения на другой ПММ. Переключение внутри группы ПММ возможно при отсутствии признаков тяжелого ПСА/псориаза у больных, предпочитающих пероральные препараты. У пациентов с частичным эффектом от лечения ПММ может быть рекомендовано добавление второго (кроме апремиласта) ПММ.

/ Рекомендовано первоначальное назначение иФНО-α, а не иИЛ-17, иИЛ-12/23, абатацепта или тофацитиниба. / Далее (при наличии противопоказаний или неэффективности иФНО-φ последовательно рекомендуется иИЛ-17 (секукинумаб), иИЛ-12/23, абатацепт, тофацитиниб. / иИЛ-17 рекомендуется при наличии тяжелого псориаза, тофацитиниб у пациентов, предпочитающих пероральные препараты, в отсутствии тяжелого псориаза. / Апремиласт рекомендуется назначать в комбинации с ПММ, однако при непереносимости ПММ возможна монотерапия апремиластом.

/ Монотерапия биологическими препаратами рекомендуется вместо комбинации биологического препарата и метотрексата. Комбинацию стоит продолжать, если у пациента был частичный ответ на терапию метотрексатом либо имеется сопутствующий увеит, или у больных, получающих иФНО-α (в частности, инфликсимаб или адалимумаб), для предотвращения формирования нейтрализующих антител.

Активный ПСА, несмотря на лечение ингибиторами ФНО-α

/ Всем пациентам с активным ПСА, несмотря на лечение монотерапией иФНО-α, рекомендуется перейти на другой иФНО-α или добавить к лечению метотрексат. / Назначение иИЛ-17, иИЛ-12/23, абатацепта или тофацитиниба может быть рекомендовано в случае первичной неэффективности или развития побочных явлений на фоне приема иФНО-α. / иИЛ-17 и иИЛ-12/23 предпочтительны у пациентов с тяжелым псориазом и неэффективностью или непереносимостью иФНО-α. / Абатацепт может быть рекомендован у пациентов с первичной неэффективностью или непереносимостью иФНО-α с рецидивирующими или серьезными инфекциями при условии отсутствия тяжелого псориаза. / Тофацитиниб может быть рекомендован при первичной неэффективности или непереносимости иФНО-α, если пациент предпочитает пероральный прием препарата. / Последовательность назначения других биологических препаратов при неэффективности или непереносимости иФНО-α следующая: иИЛ-17, иИЛ-12/23 (или первично, если пациент страдает воспалительным заболеванием кишечника), абатацепт (первично — у пациентов

с рецидивирующими или серьезными инфекциями), тофацитиниб.

Активный ПСА, несмотря на монотерапию ингибитором ИЛ-17

/ Пациента с активным ПСА на фоне лечения иИЛ-17 рекомендуется переключить на иФНО-α или добавить к текущему лечению иИЛ-17 метотрексат, или переключить на другой иИЛ-17 (если имелся частичный ответ). / Назначение иИЛ-12/23 рекомендовано при наличии у пациента тяжелого псориаза или противопоказаний к иФНО-α.

Активный ПСА, несмотря на монотерапию ингибиторами ИЛ-12/23

/ Пациентов с активным ПСА, несмотря на лечение иИЛ-12/23, рекомендуется переключать на иФНО-α. / При непереносимости иФНО-α и частичном ответе на лечение иИЛ-12/23 рекомендуется добавлять к терапии метотрексат. / При наличии тяжелого псориаза и непереносимости иФНО-α рекомендуется переводить больного на лечение иИЛ-17.

Активный ПСА со спондилитом/аксиальным поражением, несмотря на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

Для пациентов с псориаиатическим поражением осевого скелета длительное время используются рекомендации для пациентов с аксиальным спондилоартритом с экстраполяцией данных по АС. Так, на сегодняшний день рекомендации следующие: / ПММ не рекомендуются при осевом поражении. / Пациентам с активным ПСА и осевым поражением, несмотря на лечение НПВП, рекомен-

дуется использовать иФНО-α, а при их непереносимости — иИЛ-17.

В 2019 году получены первые данные исследования MAXIMISE — единственного рандомизированного клинического исследования ГИБП при аксиальном ПСА. Первичный анализ данных MAXIMISE показал высокую эффективность секукинумаба в достижении ответа ASAS20 по критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (ASAS — Assessment of SpondyloArthritis International Society) на 12 неделе по сравнению с плацебо. При этом эффективность терапии секукинумабом у пациентов ПСА с аксиальным поражением наблюдалась вне зависимости от сопутствующего приема метотрексата. Более полные клинические данные и данные МРТ на 52 неделе терапии позволят пролить свет на проблему аксиального поражения при ПСА и дадут повод экспертам задуматься о дополнении и изменении клинических рекомендаций.

Активный ПСА с преимущественным поражением энтезисов

/ Пациентам с активным ПСА и энтезитами рекомендуется использовать иФНО-α в качестве препарата первой линии. / Апремиласт может быть рекомендован при непереносимости иФНО-α, при рецидивирующих инфекциях, а также пациентам, которые хотят принимать препараты перорально. / Терапия НПВП возможна при условии отсутствия язвенного анамнеза, сердечно-сосудистой патологии, почечной недостаточности. При наличии тяжелого псориаза/ПСА к терапии следует добавить апремиласт. / Применение тофацитиниба у ранее нелеченых пациентов с активным ПСА и энтезитами предпочтительно апремиласту.

Таблица 2

Характеристика тяжелого псориаза/псориатического артрита

| Тяжелый ПСА                                                                                                     | Тяжелый псориаз                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Наличие эрозий суставов                                                                                         | PASI ≥ 12                                                                                                                                                                       |
| Повышение маркеров воспаления (СРБ, СОЭ)                                                                        | BSA* ≥ 5-10%                                                                                                                                                                    |
| Значительное ограничение функции сустава (например, деформация сустава), обусловленное длительным анамнезом ПСА | Значительное вовлечение специфических областей (лицо, ладони и стопы, ногти, околопупочная область, волосистая часть головы), что вызывает значительное снижение качества жизни |
| Высокая активность заболевания как главная причина снижения качества жизни                                      | Значительное снижение качества жизни означает наличие от умеренной до тяжелой стадии болезни, независимо от площади поражения кожи                                              |
| Псориатический полиартрит, дактилит, энтезит                                                                    |                                                                                                                                                                                 |
| Ограничение функций многих суставов                                                                             |                                                                                                                                                                                 |
| Быстрое прогрессирование заболевания                                                                            |                                                                                                                                                                                 |

\*BSA (Body surface area) — площадь поверхности тела



Псориатический артрит — это многогранное воспалительное заболевание. Цель представленных рекомендаций — помощь в управлении заболеванием и оптимизация лечения

/ При наличии тяжелого псориаза и непереносимости иФНО-α рекомендуется переводить пациента на лечение иИЛ-17 (что более предпочтительно) или иИЛ-12/23 (особенно у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника).

Лечение пациентов «*treat-to-target*» («до достижения цели») У пациентов с активным ПсА рекомендуется использовать стратегию лечения «до достижения цели», направленную на достижение ремиссии или минимальной активности болезни. Ремиссия определяется как отсутствие любых клинических симптомов ПсА: артрита, дактилита, энтезита, спондилита, внесуставных проявлений и лабораторных воспалительных изменений. Минимальная активность заболевания — наличие любых 5 из 7 критериев: ЧБС (из 68) ≤1, ЧПС (из 66) ≤1, PASI ≤1 балла или BSA ≤3%, ОБП ≤15 мм, ОЗП ≤20 мм, НАQ ≤0,5, число воспаленных энтезов ≤1.

Активный ПсА на фоне сопутствующих заболеваний У пациентов с сахарным диабетом / У пациентов с активным ПсА и сахарным диабетом, не получавших ранее лечение, первоначально рекомендуется использовать

ПММ (кроме метотрексата, в связи с более высокой распространенностью жирового гепатоза у больных сахарным диабетом и опасностью токсического влияния метотрексата на печень). / иФНО-α можно использовать вместо ПММ при условии наличия тяжелого ПсА/псориаза и хорошего контроля сахарного диабета (т. е. риск инфекций потенциально низкий).

У пациентов с инфекциями / У пациентов с тяжелым ПсА/псориазом и частыми серьезными инфекциями рекомендовано использование ПММ вместо иФНО-α, так как есть данные о значительном повышении риска серьезных осложнений. / иИЛ-17 и иИЛ-12/23 (особенно у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника) рекомендованы вместо иФНО-α при неэффективности или непереносимости ПММ.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ** Псориатический артрит — сложное заболевание, характеризующееся разнообразными клиническими фенотипами, затрагивающими суставы, кожу, ногти, энтезы и другие ткани. Генетические факторы, связанные с артритом и псориазом, в настоящее время стали более четко

определены и, по-видимому, имеют значительные различия. Доказательства взаимодействия факторов генетических и окружающей среды в патогенезе заболевания выявили возможные модифицирующие факторы риска, в том числе курение, инфекции и травмы. Существуют убедительные доказательства иммуноопосредованного воспаления в патогенезе псориатической болезни. Доказательство роли патогенных CD8-позитивных Т-клеток памяти и активации путей ФНО и интерлейкина 23-Th17 привели к успешной разработке терапевтической стратегии на компоненты этих путей. Поэтому, хотя причина возникновения болезни и остается неясной, продвинулось понимание генетических, клеточных и молекулярных факторов, вовлеченных в патогенез. По мере того как знания о патогенезе заболевания расширяются, должно стать возможным предопределение на ранней стадии лечения ответа на конкретную терапию. Цель представленных рекомендаций по лечению пациентов с ПсА — помощь в управлении заболеванием и оптимизация лечения. Повторимся, что ПсА — это многогранное воспалительное заболевание, и его различные клинические проявления (артрит, энтезит, дактилит, спондилит, псориаз кожи и ногтей) по-разному реагируют на лечение. Несмотря на расширение числа новых методов лечения ПсА, сравнительные данные об эффективности остаются ограниченными для обоснования решений о той или иной тактике лечения. Поэтому большинство рекомендаций условны, так как основаны на доказательствах низкого качества. Условность означает, что предлагаемое лечение будет наилучшим для большинства больных, тем не менее будут и те, у кого, учитывая их сопутствующие заболевания или непосредственно предпочте-

ния самого пациента, альтернатива представляет собой лучший выбор. Безусловно, по мере поступления новых данных сравнительных исследований, рекомендации будут обновляться.

**Литература**

1. Шостак Н.А., Андрияшкина Д.Ю., Мурадянц А.А. Путеводитель врачебных назначений, современное руководство для практикующих врачей. Том 6. Авторский коллектив. М. Бионика Медиа. 2018. 272 с.
2. Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A., et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology / National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis / / Arthritis Rheumatol. 2019 Jan. No. 71 (1). P. 5-32. doi: 10.1002/art.40726.
3. Ogdie A., Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis / / Rheum Dis Clin North Am. 2015. No. 41. P. 545-68.
4. Ritchlin C.T., Colbert R.A., Gladman D.D. Psoriatic arthritis / / N Engl J Med. 2017. No. 376. P. 2095-6.
5. Husted J.A., Gladman D.D., Farewell V.T., Cook R.J. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis / / Arthritis Rheum. 2001. No. 45. P. 151-8.
6. Bond S.J., Farewell V.T., Schentag C.T., Gladman D.D. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre / / Ann Rheum Dis. 2007. No. 66. P. 370-6.
7. Cresswell L., Chandran V., Farewell V.T., Gladman D.D. Inflammation in an individual joint predicts damage to that joint in psoriatic arthritis / / Ann Rheum Dis. 2011. No. 70. P. 305-8.
8. Gladman D.D. Mortality in psoriatic arthritis / / Clin Exp Rheumatol. 2008. No. 26 (Suppl 51). S. 62-5.
9. Ward M.M., Deodhar A., Akl E.A., Lui A., Ermann J., Gensler L.S., et al. American College of Rheumatology / Spondylitis Association of America / Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis / / Arthritis Rheumatol. 2016. No. 68. P. 282-98.
10. Critchley J., Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease / / Cochrane Database Syst Rev. 2004. CD003041.
11. Coates L.C., Fransen J., Helliwell P.S. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment / / Ann Rheum Dis. 2010. No. 69. P. 48-53.
12. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., Mehta N.N., Ogdie A., Van Voorhees A.S., et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology / / J Am Acad Dermatol. 2017. No. 76. P. 377-390.
13. Feldman S.R., Zhao Y., Shi L., Tran M.H., Lu J. Economic and comorbidity burden among moderate-to-severe psoriasis patients with comorbid psoriatic arthritis / / Arthritis Care Res (Hoboken). 2015. No. 67. P. 708-717.
14. Raychaudhuri S.P., Wilken R., Sukhov A.C., Raychaudhuri S.K., Maverakis E. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies / / J Autoimmun. 2017. No. 76. P. 21-37.
15. Cohen J.M., Husni M.E., Qureshi A.A., Merola J.F. Psoriatic arthritis: It's as easy as "PSA" / / J Am Acad Dermatol. 2015. No. 72. P. 905-906.
16. Gorter S., Van der Heijde D.M., Van der Linden S., Houben H., Rethans J.J., Scherpbier A.J., et al. Psoriatic arthritis: performance of rheumatologists in daily practice / / Ann Rheum Dis. 2002. No. 61. P. 219-224.
17. Haroon M., Gallagher P., Fitzgerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis / / Ann Rheum Dis. 2015. No. 74. P. 1045-1050.
18. Kirkham B., Li W., Boggs R., Mallbris L., Nab H.W., Tarallo M. Early treatment of psoriatic arthritis is associated with improved patient-reported outcomes: findings from the etanercept PRESTA trial / / Clin Exp Rheumatol. 2015. No. 33. P. 11-19.
19. Mease P.J., Smolen J.S., Behrens F., et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial / / Ann Rheum Dis. 2020. No. 79. P. 123-131.
20. Baraliakos X., Coates L.C., Gossec L., et al. OP0235 Secukinumab improves axial manifestations in patients with psoriatic arthritis and inadequate response to NSAIDs: primary analysis of the MAXIMISE of trial / / Annals of the Rheumatic Diseases. 2019. No. 78. P. 195-196.
21. Press release. Novartis Cosentyx® shows encouraging results versus Humira®\* from first-of-its-kind head-to-head trial in psoriatic arthritis. 2020 March. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-cosentyx-shows-encouraging-results-versus-humira-from-first-of-its-kind-head-head-trial-psoriatic-arthritis>



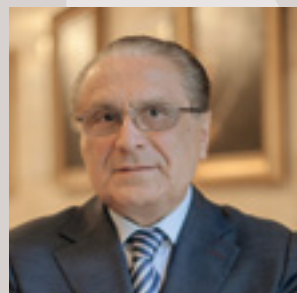
## ~ Opinion Leader поздравляет с юбилеем ~

Главный научный консультант СЗГМУ им. И. И. Мечникова, заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда, первый вице-президент Ассоциации ревматологов России (АРР) и член правления Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С. П. Боткина.

В. И. Мазуров — признанный научный авторитет, он внес крупный вклад в развитие науки и подготовку научно-педагогических кадров. Им создана известная в России и за рубежом научная школа, подготовлено 47 кандидатов и 15 докторов медицинских наук, он автор более 800 научных публикаций.

Основные научные направления его деятельности посвящены изучению иммунопатологических процессов при ревматических и гематологических заболеваниях, разработке методов их диагностики и лечения. Им сформулирована оригинальная концепция об общих нарушениях цитокиновой регуляции при системных ревматических и лимфопролиферативных заболеваниях. Впервые Вадимом Ивановичем Мазуровым разработаны и обоснованы принципы интенсификации лечения ревматоидного артрита с помощью повторных курсов полихимиотерапии цитостатическими и глюкокортикоидными препаратами, позволяющими получить стойкий и продолжительный лечебный эффект.

В. И. Мазуровым проведены крупные исследования, посвященные особенностям течения ИБС, артериальной гипертензии, миокардитов при системных аутоиммунных заболеваниях. При этом исследованы морфофункциональные нарушения при поражении почек, легких, печени, желудочно-кишечного тракта у ревматологических больных (люпус-нефрит, подагрическая нефропатия, аутоиммунный гепатит, легочный васкулит, НПВП-гастропатия и др.), а также изучены этиопатогенетические механизмы и разработаны принципы лечения инфекционного эндокардита у наркозависимых и ВИЧ-инфицированных. Наряду с этим под его руководством в течение ряда лет разрабатывались подходы к трансплантации костного мозга при системных заболеваниях крови и соединительной ткани. Впервые в Вооруженных силах РФ им были проведены трансплантации аутологичного костного мозга больным гемобластомами.



**Мазуров  
Вадим Иванович**

заслуженный деятель науки РФ,  
д. м. н., профессор, академик РАН,  
главный внештатный  
специалист-ревматолог  
СЗФО и Санкт-Петербурга

Продолжением этих работ явилось использование стволовых клеток в лечении некоторых системных аутоиммунных заболеваний.

В. И. Мазуров — инициатор проведения в Санкт-Петербурге ежегодных конференций ревматологов Северо-Западного федерального округа, он также является председателем и сопредседателем оргкомитетов целого ряда крупных ревматологических и терапевтических конгрессов.

С 1996 года — член диссертационных советов СПбМАПО (ныне СЗГМУ им. И. И. Мечникова) и ВМА им. С. М. Кирова.

С 2012 года — председатель проблемной комиссии «Внутренние болезни, другие терапевтические заболевания, восстановительная медицина» СЗГМУ им. И. И. Мечникова.

За выдающиеся достижения в области здравоохранения и охраны здоровья граждан В. И. Мазуров награжден орденом Почета, медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, золотой медалью им. С. П. Боткина, медалью им. В. Д. Шервинского, медалью им. Г. Ф. Ланга, ему вручены почетный знак РНМОТ «За вклад в науку», премия правительства Санкт-Петербурга и другие.



издательский дом **Лидер  
Мнений**

## Визуальные решения ваших идей

**Издательский дом «Лидер Мнений»** производит печатную продукцию для компаний и мероприятий. Привилегии докторам и кафедрам при заказе научной литературы и материалов для научных конференций.

**Дизайн, редакция, корректура,  
верстка, печать и доставка:**

монографии / книги / журналы / отчеты /  
буклеты / брошюры / корпоративный стиль /  
сувенирная продукция / календари / баннеры /  
корпоративная пресса / POS-материалы

Звонить: +7 926 317 44 45

+7 903 966 92 72

Писать: [opinionleaderjournal@gmail.com](mailto:opinionleaderjournal@gmail.com)





## Ожидайте новый номер Opinion Leader ~ Остеопороз

Медицинский журнал — носитель профессиональной позиции и научной информации от Лидеров Мнений медицинского сообщества.

Журнал расскажет докторам о Лидерах Мнений, познакомит практикующих российских врачей с новыми технологиями, научными исследованиями, с полезной в их работе продукцией. Наша цель — сделать журнал настолько стильным, интересным и полезным, чтобы он занял достойное место в профессиональной библиотеке доктора.

В каждом номере, посвященном одному разделу медицины: отраслевые новости и важные события / информация о профессиональных сообществах, кафедрах, клиниках / анонсы и отчеты мероприятий /

интервью с авторитетными представителями отрасли / новости от производителей и дистрибьюторов / научные достижения, новейшие исследования, методы лечения / информация о ФУВах, мастер-классах, иных возможностях профильного образования / юридическая консультация.

Электронную версию журнала можно бесплатно скачать на сайте: [www.opinionleaderjournal.com](http://www.opinionleaderjournal.com)

Уважаемые Лидеры Мнений из Москвы и регионов, если Вам есть о чем поведать коллегам, пишите нам, мы с удовольствием с Вами познакомимся.

**Целевое бесплатное распространение среди врачей — узких специалистов.**

**VII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ОСТЕОПОРОЗУ, ОСТЕОАРТРИТУ И ДРУГИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ СКЕЛЕТА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

Ярославль • 28-30 сентября 2020



**VII RUSSIAN CONGRESS ON OSTEOPOROSIS, OSTEOARTHRITIS AND METABOLIC SKELETAL DISEASES**

2020 September 28-30 • Yaroslavl



## НОВЫЕ ДАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ КОНГРЕССА: **28-30 СЕНТЯБРЯ 2020**

Приглашаем к участию в Конгрессе врачей  
разных специальностей — терапевтов, ревматологов,  
эндокринологов, травматологов-ортопедов,  
акушеров-гинекологов, пульмонологов, нефрологов,  
гастроэнтерологов, неврологов, рентгенологов, гематологов,  
онкологов, гериатров, врачей общей практики и других.

**Будем рады видеть Вас в Ярославле!**



**РЕГИСТРАЦИЯ ОТКРЫТА НА САЙТЕ:  
[OSTEOPOROSIS.YOUR-FORUM.INFO](http://OSTEOPOROSIS.YOUR-FORUM.INFO)**







## Ожидайте новый номер Opinion Leader ~

Технологии регенеративной медицины  
в травматологии и ортопедии

**Медицинский журнал — носитель профессиональной позиции и научной информации от Лидеров Мнений медицинского сообщества.**

Журнал расскажет докторам о Лидерах Мнений, познакомит практикующих российских врачей с новыми технологиями, научными исследованиями, с полезной в их работе продукцией. Наша цель — сделать журнал настолько стильным, интересным и полезным, чтобы он занял достойное место в профессиональной библиотеке доктора.

В каждом номере, посвященном одному разделу медицины: отраслевые новости и важные события / информация о профессиональных сообществах, кафедрах, клиниках / анонсы и отчеты мероприятий /

интервью с авторитетными представителями отрасли / новости от производителей и дистрибьюторов / научные достижения, новейшие исследования, методы лечения / информация о ФУВах, мастер-классах, иных возможностях профильного образования / юридическая консультация.

Электронную версию журнала можно бесплатно скачать на сайте: [www.opinionleaderjournal.com](http://www.opinionleaderjournal.com)

Уважаемые Лидеры Мнений из Москвы и регионов, если Вам есть о чем поведать коллегам, пишите нам, мы с удовольствием с Вами познакомимся.

**Целевое бесплатное распространение среди врачей — узких специалистов.**

## ОРТОБИОЛОГИЯ 2020

THE ORTHOBIOLOGY CONGRESS  
"REGENERATIVE MEDICINE TECHNOLOGIES  
IN TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS"

КОНГРЕСС ПО ОРТОБИОЛОГИИ  
"ТЕХНОЛОГИИ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ  
В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ"



25-26 ИЮНЯ  
МОСКВА, РОССИЯ

JUNE, 25-26  
MOSCOW, RUSSIA



HOLIDAY INN СОКОЛЬНИКИ  
УЛ. РУСАКОВСКАЯ, 24

HOLIDAY INN SOKOLNIKI  
24, RUSAKOVSKAYA STREET

### ПРЕЗИДЕНТ КОНГРЕССА

**ЗАГОРОДНИЙ НИКОЛАЙ ВАСИЛЬЕВИЧ**

ДМН, ПРОФЕССОР, ЧЛЕН-КОРРЕСПОНДЕНТ РАН,  
ДИРЕКТОР НИИЦТО ИМ. И.И. ПИРСОВА,  
ПРЕЗИДЕНТ АССОЦИАЦИИ ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ МОСКВЫ,  
ЧЛЕН АССОЦИАЦИИ ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ РОССИИ,  
ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ РУДН,  
ПРЕЗИДЕНТ ОБЩЕСТВА РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ТРАВМАТОЛОГИИ И  
ОРТОПЕДИИ, Г. МОСКВА



### НАУЧНЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА

- Новые клеточные и тканеинженерные материалы и конструкции для замещения тканей и органов, структур организма в травматологии и ортопедии
- Клеточные и тканеинженерные препараты для стимуляции регенерации тканей и органов опорно-двигательного аппарата
- Лекарственные средства и методы регенеративной медицины опорно-двигательного аппарата
- Основы патологии костной и хрящевой ткани, мышечно-сухожильных образований и соединительно-тканых оболочек с позиций возможности биомедицины
- Биомедицинский подход в частных вопросах заболеваний и повреждений конечностей и позвоночника
- Генно-клеточные технологии в травматологии и ортопедии
- Нормативно-правовое регулирование и обучение в области регенеративной медицины в Российской Федерации

### ПРИ ПОДДЕРЖКЕ:



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР **evexcon**

[WWW.ORTHO BIO.RU](http://WWW.ORTHO BIO.RU) | [INFO.ORTHO BIOLOGY@GMAIL.COM](mailto:INFO.ORTHO BIOLOGY@GMAIL.COM)



## МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ТРАВМА 2020: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД»

НАЧАЛАСЬ РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ И ПРИЕМ ТЕЗИСОВ

13-14 ноября 2020 года в Москве состоится Международная конференция «ТРАВМА 2020: мультидисциплинарный подход». Мероприятие пройдет в конгресс-парке Radisson Royal Hotel, Moscow и соберет около 2000 практикующих травматологов России и Европы.

**Организаторы:** Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация травматологов-ортопедов Москвы, НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова, Европейское общество травматологии и неотложной хирургии (ESTES), АО ТРАВМА Россия, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Медицинский факультет университета г.Цюриха (Швейцария), Российская ассоциация хирургов стопы и голеностопного сустава (RUSFAS).

### В ПРОГРАММЕ КОНФЕРЕНЦИИ:

- лекции и симпозиумы с участием лучших специалистов отрасли
- мастер-классы с разбором клинических случаев, обсуждением новейших методик постановки диагноза и лечения пациентов
- выставка современных медицинских технологий, оборудования и лекарственных препаратов для травматологии.

### ТЕМЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ САМЫЕ АКТУАЛЬНЫЕ:

- нестабильный пациент при политравме – это вызов для команды специалистов
- политравма и сложные повреждения опорно-двигательного аппарата
- лечение травмы крупных суставов и их последствий
- травматология и ортопедия пожилого возраста: повреждения и заболевания кисти и стопы
- лечение больных с хирургической инфекцией (симпозиум АОТраума)
- вопросы клинических рекомендаций от обсуждения к внедрению
- актуальные вопросы детской травматологии
- правовые аспекты в травматологии

Конференция будет аккредитована по системе НМО.

Информационным партнером мероприятия вновь выступил журнал Opinion Leader.

«ТРАВМА», которая проводится каждые два года, уже зарекомендовала себя как одна из лучших отраслевых площадок для обмена опытом и передовыми решениями. Основной акцент – на новые технологии, полезные для практического применения.

Присылайте презентации с тезисами и кейсами, которые вы хотели бы представить на конференции. Оргкомитет отберет самые актуальные материалы, и после публикации они будут индексированы в РИНЦ.

Участникам, выступающим с докладами и кейсами, а также участникам постерных сессий предоставляется бесплатная регистрация (один докладчик на одно выступление).

Следите за нашими новостями на сайте

<https://2020.trauma.pro/>

По вопросам участия обращайтесь:

[info.trauma2020@gmail.com](mailto:info.trauma2020@gmail.com), [traumarsmu@gmail.com](mailto:traumarsmu@gmail.com)

**ДО ВСТРЕЧИ НА КОНФЕРЕНЦИИ «ТРАВМА 2020»!**

# ДИАФЛЕКС

ДИАЦЕРЕИН КАПСУЛЫ 50 МГ № 30

**ИНГИБИРУЯ IL-1В ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ БОЛЬ В СУСТАВАХ  
И ОКАЗЫВАЕТ ПОЗИТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ**



- ✓ Достоверно снижает ИМТ у пациентов с ожирением<sup>1</sup>
- ✓ Улучшает показатели липидного обмена (снижает уровень ЛПНП и ТГ)<sup>2</sup>
- ✓ Улучшает показатели углеводного обмена (снижает уровень HbA1c)<sup>3</sup>
- ✓ Улучшает показатели белкового обмена (снижает уровень мочевого кислоты)<sup>4</sup>
- ✓ Может оказывать гепатопротекторный эффект (снижает уровень АСТ и АЛТ)<sup>5</sup>

1. Наумов А.В. Эффективность и безопасность диацереина в терапии хронической боли при остеоартрите у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью и противопоказаниями к НПВП. Поликлиника 5/2015
2. Л.И. Алексеева. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):157–163
3. Du H, Shao J, Gu P, et al. Improvement of glucose tolerance by rhein with restored early-phase insulin secretion in db/db mice. J Endocrinol Invest 2012;35:607-12. doi: 10.1007/BF03345796
4. Zhou YX, Xia W, Yue W, et al. Rhein: A review of pharmacological activities. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:578107. doi: 10.1155/2015/578107
5. Sheng X, Wang M, Lu M, et al. Rhein ameliorates fatty liver disease through negative energy balance, hepatic lipogenic regulation, and immunomodulation in diet-induced obese mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011;300:886-93. doi: 10.1152/ajpendo.00332.2010





# АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



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

ПОВЫШАЕТ УРОВЕНЬ ЗАЩИТНЫХ P<sub>g</sub> В СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА\*\*



BIOTENHOS  
115432, Москва,  
пр-т Андропова,  
д. 18, корп. 6  
8 (495) 150-24-71  
[www.alflutop.ru](http://www.alflutop.ru)

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

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



[ЗдоровьеСуставов.рф](http://ЗдоровьеСуставов.рф)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

РУП N012210/01

Реклама