Журнал Ассоциации ревматологов России. Выходит 6 раз в год

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2016 (54) 6

Rheumatology Science & Practice

Учредители: Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России», ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

Главный редактор
Е.Л. Насонов – *д.м.н., профессор, академик РАН, Москва, Россия*
Заместитель главного редактора
В.И. Мазуров – *д.м.н., профессор, академик РАН, Санкт-Петербург, Россия*
Ответственный секретарь
В.Н. Амирджанова – *д.м.н., Москва, Россия*
Научный редактор
Ю.А. Олюнин – *д.м.н., Москва, Россия*

Editor-in-Chief
E.L. Nasonov – *Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, DM, Moscow, Russia*
Deputy Editor-in-Chief
V.I. Mazurov – *Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, DM, St. Petersburg, Russia*
Executive secretary
V.N. Amirdzhanova – *DM, Moscow, Russia*
Science Editor
Yu.A. Olyunin – *DM, Moscow, Russia*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:
З.С. Алекберова – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
Е.Н. Александрова – *д.м.н., Москва, Россия*
Л.И. Алексеева – *д.м.н., Москва, Россия*
Л.П. Ананьева – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
Р.М. Балабанова – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
А.А. Баранов – *д.м.н., профессор, Ярославль, Россия*
Б.С. Белов – *д.м.н., Москва, Россия*
Е.А. Галушко – *д.м.н., Москва, Россия*
Л.Н. Денисов – *д.м.н., Москва, Россия*
Д.Е. Каратеев – *д.м.н., Москва, Россия*
Н.Н. Кузьмина – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
Ю.В. Муравьев – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
И.П. Никишина – *к.м.н., Москва, Россия*
Т.В. Попкова – *д.м.н., Москва, Россия*
Т.М. Решетняк – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
А.В. Смирнов – *д.м.н., Москва, Россия*
Н.А. Шостак – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
Ш.Ф. Эрдес – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*

Иностранные члены редколлегии:
Т. Бардин – *профессор, Париж, Франция*
Р.Ф. ван Волленховен – *профессор, Стокгольм, Швеция*
А. Гаспарян – *профессор, Бирмингем, Великобритания*
Н. Дамьянов – *профессор, Белград, Сербия*
М. Кутоло – *профессор, Генуя, Италия*
Дж.С. Смолен – *профессор, Вена, Австрия*
Е. Файст – *ассистент профессора, Берлин, Германия*

EDITORIAL BOARD:
Z.S. Alekberova – *Professor, DM, Moscow, Russia*
E.N. Aleksandrova – *DM, Moscow, Russia*
L.I. Alekseeva – *DM, Moscow, Russia*
L.P. Anan'eva – *Professor, DM, Moscow, Russia*
R.M. Balabanova – *Professor, DM, Moscow, Russia*
A.A. Baranov – *Professor, DM, Yaroslavl, Russia*
B.S. Belov – *DM, Moscow, Russia*
E.A. Galushko – *DM, Moscow, Russia*
L.N. Denisov – *DM, Moscow, Russia*
D.E. Karateev – *DM, Moscow, Russia*
N.N. Kuz'mina – *Professor, DM, Moscow, Russia*
Yu.V. Murav'ev – *Professor, DM, Moscow, Russia*
I.P. Nikishina – *PhD, Moscow, Russia*
T.V. Popkova – *DM, Moscow, Russia*
T.M. Reshetnyak – *Professor, DM, Moscow, Russia*
A.V. Smirnov – *DM, Moscow, Russia*
N.A. Shostak – *Professor, DM, Moscow, Russia*
Sh.F. Erdes – *Professor, DM, Moscow, Russia*

Foreign members of the Editorial Board:
T. Bardin – *Professor of Medicine, Paris, France*
R. van Vollenhoven – *Professor of Medicine, Stockholm, Sweden*
A. Gasparyan – *Professor of Medicine, Birmingham, UK*
N. Damianov – *Professor of Medicine, Belgrade, Serbia*
M. Cutolo – *Professor of Medicine, Genoa, Italy*
J.S. Smolen – *Professor of Medicine, Vienna, Austria*
E. Feist – *Professor Assistant, Berlin, Germany*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.И. Алексеева, *Москва, Россия*

В.В. Бадокин, *Москва, Россия*

А.И. Дубиков, *Владивосток, Россия*

И.А. Зборовская, *Волгоград, Россия*

А.Е. Каратеев, *Москва, Россия*

В.Н. Коваленко, *Киев, Украина*

В.И. Коненков, *Новосибирск, Россия*

Н.И. Коршунов, *Ярославль, Россия*

А.М. Лила, *Санкт-Петербург, Россия*

Г.В. Лукина, *Москва, Россия*

В.И. Макарова, *Архангельск, Россия*

Л.В. Меньшикова, *Иркутск, Россия*

Э.Н. Оттева, *Хабаровск, Россия*

В.П. Павлов, *Москва, Россия*

С.Г. Раденска-Лоповок, *Москва, Россия*

А.П. Ребров, *Саратов, Россия*

Я.А. Сигидин, *Москва, Россия*

Н.Ф. Сорока, *Минск, Беларусь*

В.Н. Сороцкая, *Тула, Россия*

Т.М. Черных, *Воронеж, Россия*

Н.П. Шилкина, *Ярославль, Россия*

С.С. Якушин, *Рязань, Россия*

EDITORIAL BOARD:

E.I. Alekseyeva, *Moscow, Russia*

V.V. Badokin, *Moscow, Russia*

A.I. Dubikov, *Vladivostok, Russia*

I.A. Zborovskaya, *Volgograd, Russia*

A.E. Karateev, *Moscow, Russia*

V.N. Kovalenko, *Kiev, Ukraine*

V.I. Konenkov, *Novosibirsk, Russia*

N.I. Korshunov, *Yaroslavl, Russia*

A.M. Lila, *St. Petersburg, Russia*

G.V. Lukina, *Moscow, Russia*

V.I. Makarova, *Arkhangelsk, Russia*

L.V. Menshikova, *Irkutsk, Russia*

E.N. Otteva, *Khabarovsk, Russia*

V.P. Pavlov, *Moscow, Russia*

S.G. Radenska-Lopovok, *Moscow, Russia*

A.P. Rebrov, *Saratov, Russia*

Ya.A. Sigidin, *Moscow, Russia*

N.F. Soroka, *Minsk, Belarus*

V.N. Sorotskaya, *Tula, Russia*

T.M. Chernykh, *Voronezh, Russia*

N.P. Shilkina, *Yaroslavl, Russia*

S.S. Yakushin, *Ryazan, Russia*

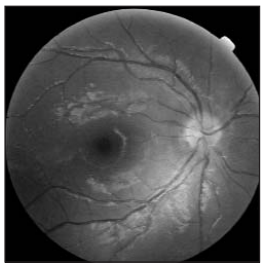


Фото на обложке:
Алекберова З.С., Денисова Е.В., Давыдова Г.А., Хатагова З.Р., Рябина М.В. «Демонстрация клинического случая: поздняя диагностика увеита у девочки с болезнью Бехчета». Фотография глазного дна правого глаза.

Издательская группа АРР:
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А
Тел.: главный редактор (499) 614-4490
ответственный секретарь (499) 614-4285
зав. редакцией
Вера Николаевна Калмыкова
(499) 614-4490
e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

***Свидетельство о регистрации средства массовой информации в Государственном комитете РФ по печати* ПИ № 77-1738 от 14.02.2000 г.**

Архив журнала «Научно-практическая ревматология» в сети Интернет:
http://www.rheumatolog.ru
http://www.elibrary.ru
http://www.rheumat-journal.ru
http://rsp.ima-press.net

Научно-практическая ревматология, 2016;54(5):610–718
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Тел.: (495) 926-7814
Отпечатано в типографии **«Деком»**
Тираж — 3000 экз.

Подписной индекс в агентстве «Роспечать»
36 896

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

Исследования, посвященные антифосфолипидному синдрому, в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» – основные достижения (к 40-летию Дисертационного совета) . . . 614
Решетняк Т.М.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Биоаналоги в ревматологии . . . 628
Насонов Е.Л.

Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту . . . 641
Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш., Бугрова О.В., Дыдыкина И.С., Дубиков А.И., Меньшикова Л.В., Пешехонова Л.К., Ребров А.П., Торгашин А.Н., Трофимов Е.А., Якупова С.П., Зонова Е.В., Брюйер О., Купер С., Реджинстер Ж., Князева Л.А.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Открытое многоцентровое наблюдательное исследование эффективности, переносимости и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата амтолметина гуацила у пациентов с остеоартритом коленных суставов и диспепсией . . . 654
Цветкова Е.С., Денисов Л.Н., Оттева Э.Н., Дубиков А.Н., Якупова С.П., Иванова О.Н., Коршунов Н.И., Вайсберг А.Р., Абышев Р.А., Тартынов А.В., Насонов Е.Л.

Особенности фенотипа Т-регуляторных клеток при раннем ревматоидном артрите . . . 660
Авдеева А.С., Рубцов Ю.П., Попкова Т.В., Дыйканов Д.Т., Насонов Е.Л.

Сравнительная оценка эффективности и безопасности абатацепта у пациентов с разной длительностью ревматоидного артрита . . . 667
Борисова М.А., Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Аронова Е.С., Глухова С.И.

Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения . . . 674
Наумцева М.С., Белов Б.С., Александрова Е.Н., Тарасова Г.М., Новиков А.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Черкасова М.В., Муравьев Ю.В.

Оценка активности увеита с помощью индекса BOS24 у пациентов с болезнью Бехчета . . . 681
Лисицына Т.А., Давыдова Г.А., Хатагова З.Р., Катаргина Л.А., Алекберова З.С.

Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при системной склеродермии и их связь со структурными изменениями сердца . . . 687
Саад Е.О., Ананьева Л.П., Новикова Д.С., Алекперов Р.Т.

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты . . . 693
Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Давыдов О.С.

ОБЗОР

Риск падений у больных ревматоидным артритом . . . 705
Торопцова Н.В., Феклистов А.Ю.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Демонстрация клинического случая: поздняя диагностика увеита у девочки с болезнью Бехчета . . . 712
Алекберова З.С., Денисова Е.В., Давыдова Г.А., Хатагова З.Р., Рябина М.В.

ИНФОРМАЦИЯ

Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ревматология» №17 от 22 октября 2016 г. . . . 715

ЮБИЛЕЙ

Владимир Васильевич Бадокин . . . 718

CONTENTS

EDITORIAL

Studies devoted to antiphospholipid syndrome at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology: Main achievements (on the occasion of the 40th anniversary of the Dissertation Board) **614**
Reshetnyak T.M.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

Biosimilars in rheumatology **628**
Nasonov E.L.

The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable in Russian clinical practice: A joint opinion of leading Russian specialists and ESCEO experts on osteoarthritis **641**
Denisov L.N., Tsvetkova E.S., Golubev G.Sh., Bugrova O.V., Dydykina I.S., Dubikov A.I., Menshikova L.V., Peshekhonova L.K., Rebrov A.P., Torgashin A.N., Trofimov E.A., Yakupova S.P., Zonova E.V., Brewer O., Cooper C., Reginster J., Knyazeva L.A.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

An open-label multicenter observational study of the efficacy, tolerability, and safety of the nonsteroidal anti-inflammatory drug amtolmetin guacil in patients with knee osteoarthritis and dyspepsia **654**
Tsvetkova E.S., Denisov L.N., Otteva A.N., Dubikov A.I., Yakupova S.P., Ivanova O.N., Korshunov N.I., Vaisberg A.R., Abyshev R.A., Tartynov A.V., Nasonov E.L.

Phenotypic features of T regulatory cells in early rheumatoid arthritis **660**
Avdeeva A.S., Rubtsov Yu.P., Popkova T.V., Dyikanov D.T., Nasonov E.L.

Comparative evaluation of the efficacy and safety of abatacept in patients with different duration of rheumatoid arthritis **667**
Borisova M.A., Lukina G.V., Sigidin Ya.A., Luchikhina E.L., Karateev D.E., Aronova E.S., Glukhova S.I.

Immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: Results of a two-year follow-up study **674**
Naumtseva M.S., Belov B.S., Aleksandrova E.N., Tarasova G.M., Novikov A.A., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Cherkasova M.V., Muravyev Yu.V.

Evaluation of uveitis activity using BOS24 in patients with Behcet's disease **681**
Lisitsyna T.A., Davydova G.A., Khatagova Z.R., Katargina L.A., Alekberova Z.S.

Traditional risk factors for cardiovascular diseases in systemic sclerosis and their relationship to structural changes of the heart **687**
Saad E.O., Ananyeva L.P., Novikova D.S., Alekperov R.T.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

Pain and inflammation. Part 1. Pathogenetic aspects. **693**
Karateev A.E., Karateev D.E., Davydov O.S.

REVIEW

The risk of falls in patients with rheumatoid arthritis **705**
Toroptsova N.V., Feklistov A.Yu.

CLINICAL OBSERVATION

Late diagnosis of uveitis in a girl with Behcet's disease: Demonstration of a clinical case **712**
Alekberova Z.S., Denisova E.A., Davydova G.A., Khatagova Z.R., Ryabina M.V.

INFORMATION

Meeting of the Relevant Commission of the Expert Council of the Ministry of Health of the Russian Federation in the specialty «Rheumatology» Minutes No. 17 dated October 22, 2016 . . . . . **715**

JUBILEE

Vladimir Vasil'evich Badokin **718**

Исследования, посвященные антифосфолипидному синдрому, в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» – основные достижения (к 40-летию Дисертационного совета)

Решетняк Т.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк;
t_reshetnyak@yahoo.com

Contact: Tatiana Reshetnyak;
t_reshetnyak@yahoo.com

Поступила 30.09.16

В статье приведены достижения, связанные с исследованием антифосфолипидного синдрома, с момента его описания по настоящее время, т. е. за последние 30 лет, в мире и в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».
Ключевые слова: антифосфолипидный синдром; антифосфолипидные антитела; системная красная волчанка; тромбозы; генетические тромбофилии, акушерская патология.
Для ссылки: Решетняк ТМ. Исследования, посвященные антифосфолипидному синдрому, в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» – основные достижения (к 40-летию Дисертационного совета). Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):614-627.

STUDIES DEVOTED TO ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AT THE V.A. NASONOVA RESEARCH INSTITUTE OF RHEUMATOLOGY: MAIN ACHIEVEMENTS (ON THE OCCASION OF THE 40th ANNIVERSARY OF THE DISSERTATION BOARD)

Reshetnyak T.M.

The paper presents achievements associated with the study of antiphospholipid syndrome from its description to the present time, i.e. over the last 30 years, worldwide and at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.
Key words: antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; systemic lupus erythematosus; thromboses; genetic thrombophilia; obstetric pathology.
For reference: Reshetnyak TM. Studies devoted to antiphospholipid syndrome at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology: Main achievements (on the occasion of the 40th anniversary of the Dissertation Board). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):614-627 (In Russ.).
doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-614-627

Антифосфолипидный синдром (АФС) – симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальный и/или венозный), акушерскую патологию (чаще синдром потери плода – СПП), связанный с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ). К последним, согласно диагностическим критериям, отнесены: антитела к кардиолипину (аКЛ) IgG или IgM, и/или волчаночный антикоагулянт (ВА), и/или антитела к β2-гликопротеину 1 (анти-β2-ГП1). АФС является моделью аутоиммунного тромбоза и относится к приобретенным тромбофилиям [1, 2].

История изучения аФЛ начинается задолго до выделения симптомокомплекса. В начале XX в. была разработана лабораторная диагностика сифилиса: с помощью антигенов тканевых экстрактов в реакции фиксации комплемента в сыворотке больных сифилисом выявлялись антитела, названные «реагинами» [3, 4]. С 1938 г., когда в США начали проводиться массовые скрининги на сифилис, особенно во время Второй мировой войны, было замечено, что около 50% лиц с положительными тестами реакции Вассермана не имели признаков данного заболевания [5]. Специфический тест на сифилис – реакция иммобилизации бледных трепонем – у них был отрицательным, что послужило поводом для введения термина «биологическая ложноположительная реакция Вассермана» (ЛПРВ). Впоследствии оказалось, что лица, у которых ЛПРВ сохранялась более 6 мес (хроническая ЛПРВ), склонны к развитию системной красной волчанки (СКВ), тиреоидита Хашимото и других аутоиммунных заболеваний [6].

Но интерес к АФС как к клинической проблеме фактически появился в 60-х годах прошлого века. К этому времени были описаны случаи тромбоза у больных с удлинением времени свертывания крови в различных фосфолипид-зависимых тестах [7, 8]. Ранние работы E.J. Bowie и соавт. [7], D. Alarcon-Segovia и P.J. Osmundson [8] лег-

ли в основу дальнейших исследований не только ревматологов и гематологов, но и других специалистов, официально признавших существование своеобразного симптомокомплекса, ассоциированного с аФЛ. Следующий этап изучения АФС начался в 1975 г. G.R.V. Hughes, работая на о. Ямайка, отметил, что у больных с так называемой «карибско-ямайкской нейропатией» острая менингомиелопатия часто сопровождалась ЛПРВ. Это позволило W.A. Wilson и G.R.V. Hughes [9] предположить иммунологическую основу заболевания. Основные этапы изучения АФС в мировой практике приведены в табл. 1. В 1977 г. E.A. Johasson и соавт. [10] впервые был описан «периферический сосудистый синдром, перекрещивающийся с СКВ» и проявляющийся рецидивирующим венозным тромбозом, геморрагической капилляропатией с циркулирующим антикоагулянтом и ЛПРВ. И только в 1985 г. G.R.V. Hughes и E.N. Harris выделяют антикардиолипиновый синдром, или синдром аФЛ-антител [11–13]. Позже эти же авторы отдают предпочтение более широкому названию – АФС [14]. Описание в 1990 г. кофактора аКЛ, а затем и выявление при этом симптомокомплексе антител к плазменным белкам или факторам свертывания крови послужило поводом для появления еще одного названия – «антифосфолипид/кофакторный синдром» [15–17]. В 1994 г. на VI международном симпозиуме по аФЛ было предложено называть АФС синдромом Hughes, по имени английского ревматолога, который впервые описал его и внес наибольший вклад в разработку этой проблемы [18, 19]. В американской литературе можно встретить еще одно название АФС – «синдром черного лебедя; syndrome of the black swan». Тем не менее большинство исследователей предпочитают термин АФС. Y. Shoenfeld в 2003 г. предложил из-за полиорганного поражения называть АФС системным – по аналогии с СКВ. Еще один важный этап – исследования этиологии АФС. В 2005 г. группе авторов (Y. Shoenfeld, M. Blank, R. Cervera, J. Font, E. Raschi, P.-L. Meroni) за вклад в изучение этой проблемы была присуждена премия Европейской антиревматической лиги (EULAR). Им удалось продемонстрировать, что образование патогенных аФЛ связано с молекулярной мимикрией патогенов и β2-ГП1 [20, 21].

Изучение антифосфолипидного синдрома в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

В России изучением системы гемостаза при ревматических заболеваниях (ревматоидном артрите и СКВ), которая приводила к парадоксальным изменениям гемокоагуляции, занялись в начале 80-х годов XX в. В работе Т.В. Сайковской (табл. 2) под руководством академика РАМН В.А. Насоновой, несмотря на отсутствие определения аФЛ, у 25% из 106 больных СКВ были выявлены тромбозы различной локализации, что в некоторых случаях ассоциировалось с парадоксальным явлением – гипокоагуляцией в тестах свертывания крови.

К 1985 г. относятся первые работы по изучению АФС в России, которые проводились в Институте ревматологии АМН СССР совместно с лабораторией иммунологии Всесоюзного научного кардиологического центра (ВКНЦ), Всесоюзным научно-исследовательским центром по охране здоровья матери и ребенка МЗ СССР и Институтом неврологии АМН СССР. В лаборатории ревмоэндокринологии Института ревматологии РАМН (руководитель – проф. З.С. Алекберова) было налажено исследование ВА, а в лаборатории иммунологии ВКНЦ (руководитель – проф. Е.Л. Насонов) – исследование аКЛ иммуноферментным методом (ИФМ). Для количественной оценки и стандартизации в ИФМ были использованы позитивные стандартные сыворотки с известной концентрацией различных изотипов аКЛ, любезно представленные E.N. Harris (США) для лаборатории иммунологии ВКНЦ. В декабре 1985 г. в «Медицинском реферативном журнале» выходит первый обзор по этой проблеме, авторами которого были З.С. Алекберова и Л.З. Прудникова [22]. В 1987 г. в журнале «Клиническая медицина» была опубликована работа Е.Л. Насонова и соавт. «Антитела к кардиолипину: метод определения и клиническое значение» [23] и в 1989 г. в этом же журнале – обзор по АФС [24].

С 1985 г. российские ученые начали анализировать частоту аФЛ при СКВ, а также сосудистые нарушения у пациентов с СКВ и аФЛ [24–26]. В эти же годы появляются отечественные работы, посвященные изучению связи между акушерской патологией (СПП) и аФЛ [23, 27–29]. В диссертационной работе Л.З. Прудниковой «Клиническое значение волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину у больных системной красной волчанкой», выполненной под руководством профессоров З.С. Алекберовой и Е.Л. Насонова, была проанализирована акушерская патология у 49 позитивных и 27 негативных по аФЛ женщин с СКВ. Рецидив СПП при СКВ достоверно чаще выявлялся у аФЛ-позитивных, чем у аФЛ-негативных женщин с СКВ: в 113 и 4 случаях соответственно. Кроме того, было обследовано 100 женщин, наблюдавшихся во Всесоюзном научно-исследовательском центре по охране здоровья матери и ребенка МЗ СССР по поводу спонтанных выкидышей и внутриутробной гибели плода. Общее число СПП на 100 женщин составило 334 случая: 188 – в I, 101 – во II и 45 – в III триместре гестации. У 28% женщин были выявлены аФЛ, у 13 из них – сочетание ВА и аКЛ. При детальном обследовании у 13 из 28 женщин с аФЛ и акушерской патологией была впервые диагностирована достоверная СКВ, у оставшихся 15 наличие аФЛ в крови, СПП и (у части) периферических тромбозов, сетчатого ливедо при отсутствии других заболеваний позволило верифицировать первичный АФС (ПАФС). Эти исследования акушерской патологии при АФС были первыми в России. Их результаты впервые были опубликованы в 1989 г. в журнале «Клиническая медицина» [29]. В 1989 г. появляются и другие публикации, посвященные клиническим проявлениям АФС. К ним относятся описание тромботических осложнений у больных с аФЛ на фоне СКВ и без нее, неврологических проявлений у этих больных, а также первая серия работ по течению беременности у женщин с аФЛ [29–32]. Эти исследования были отражены в трех листовках ВДНХ СССР.

В это же время в Институте ревматологии совместно с лабораторией иммунологии ВКНЦ изучалось клиническое значение различных изотипов аКЛ у больных СКВ. Это исследование проводилось в рамках диссертационной работы «Клиническое значение различных изотипов антител к кардиолипину при системной красной волчанке» В.Ю. Ковалева под руководством проф. Е.Л. Насонова и к.м.н. С.К. Соловьева (1989–1992). Со-

Таблица 1 Исторические аспекты исследования АФС [19]

Годы, авторы	Предмет исследования
1906 г. A. Wassermann и соавт., 1907 г. K. Landsteiner и соавт.	Разработаны серологические тесты для диагностики сифилиса (нетрепонемные). В сыворотках больных сифилисом обнаружены антитела (реагины)
1940 г.	При скрининговых исследованиях на сифилис выявлена ЛПРВ
1941 г. M.C. Pangborn и соавт.	Основной компонент, с которым реагируют антитела в реакции Вассермана, – отрицательно заряженный фосфолипид (кардиолипин), но для его агглютинации необходима смесь других липидов (фосфатидилхолина и холестерола)
1950 г. C.R. Rein G.H. Konstant J.E. Moore, C.F. Mohr	Существование двух видов ЛПРВ: острая – при длительности <6 мес, характерная для инфекций (не сифилиса), и хроническая – при длительности >6 мес
1952 г. C.L. Conley, R.C. Hartman	Описание двух больных СКВ с циркулирующим антикоагулянтом свертывания крови
1954 г. J.L. Beaumont	Связь между циркулирующим антикоагулянтом и СПП; описана пациентка с циркулирующим антикоагулянтом и с 7 случаями потери плода
1955 г. J.E. Moore, W.B. Lutz	Наиболее часто ЛПРВ встречается при аутоиммунных заболеваниях, особенно при СКВ, выявляясь в 30–40% случаев
1955 г. S.L. Lee, M.A. Sanders	Циркулирующий антикоагулянт может быть адсорбирован из плазмы крови фосфолипидами
1957 г. A.B. Laurell, I.M. Nilsson	Ингибитор свертывания крови ассоциируется с ЛПРВ
1959 г. A. Loeliger	Протромбин – кофактор циркулирующего антикоагулянта
1963 г. E.J.W. Bowie и соавт.	Наличие циркулирующего антикоагулянта в крови при СКВ сопровождается увеличением частоты тромботических осложнений (8 больных)
1965 г. D. Alarcon-Segovia, P.J. Osmundson	«Периферический сосудистый синдром, перекрещивающийся с СКВ» и проявляющийся рецидивирующим венозным тромбозом, геморрагической капилляропатией с циркулирующим антикоагулянтом и ЛПРВ
1972 г. D.I. Feinstein, S.I. Rapoport	Циркулирующий антикоагулянт назван «волчаночным» антикоагулянтом (ВА)
1974 г. E.A. Johansson, A. Lassus	ВА выявляется у 1/3 больных с ЛПРВ
1975 г. I.M. Nilsson	Описание случая СПП у здоровой женщины с ВА. В плаценте были выявлены очаги некроза, фибриноидные отложения и множественные инфаркты
1975 г. W.A. Wilson, G.R.V. Hughes	Острая менингомиелопатия и ЛПРВ
1977 г. A. von Felten и соавт.	аФЛ – причина тромбоцитопении и тромбоцитопатии
1978 г. D.M.Grennan и соавт.	Децидуальная васкулопатия у больных СКВ
1980 г. P. Thiagarajan и соавт.	IgM моноклональные антитела перекрестно реагируют с отрицательно заряженными фосфолипидами
1980 г. E.N. Harris и соавт.	Разработка иммунологических методов исследования аКЛ
1980 г. J.P. Soulier, M.C. Boffa L.O. Carreras и соавт.	Описание триады признаков: наличе ВА, тромбоцитопении, СПП
1985 г. E.N. Harris и соавт.	Связь между аФЛ и тромбозами при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре
1986 г. G.R.V. Hughes и соавт.	Описан новый клинико-лабораторный симптомокомплекс (антикардиолипиновый или антифосфолипидный синдром)
1987 г. G.R.V. Hughes и соавт.	Диагностические критерии АФС
1988 г. R.A. Asherson	Введен термин «первичный антифосфолипидный синдром»
1990 г. M. Galli и соавт. E. Matsuura и соавт. H. McNeil и соавт.	Выявление кофактора для связывания аКЛ с кардиолипином (β2-ГП1, аполипопротеин Н)
1991 г. M.H. Rosove	Ретроспективная оценка исходов АФС и анализ терапии
1992 г. R.A. Asherson	Введен термин «катастрофический антифосфолипидный синдром»
1992 г. D. Alarcon-Segovia и соавт.	Предложение выделения достоверного, вероятного, сомнительного АФС при СКВ
1999 г. W.A Wilson и соавт.	В г. Саппоро созданы предварительные международные критерии АФС
2002 г.	Консенсус по терапии тромбозов, клапанной патологии
2005 г. Y. Shoenfeld и соавт.	Премия EULAR за работу «этиология АФС». Патогенные аФЛ могут быть вызваны механизмом молекулярной мимикрии. Молекулярная мимикрия между патогеном и β2-ГП1 может быть причиной АФС
2006 г. S. Myakis и соавт.	Обновленные международные критерии АФС
2006 г. R.A. Asherson	Микроангиопатический АФС, «пре»-АФС или вероятный АФС

вершенствуется и модифицируется методика определения аКЛ. Авторами при исследовании 100 донорских сывороток было выявлено, что средний уровень IgG-, IgM-, IgA-аКЛ в них составлял 3,7 GPL; 3,8 MPL и 0,151 единицы оптической плотности соответственно. Была определена верхняя граница нормы уровня аКЛ для доноров. При оценке позитивности по аКЛ использовались соответствующие международные рекомендации. Оказалось, что 63% больных СКВ были позитивны по антителам к фосфатидилхолину и содержание последних коррелировало с уровнем аКЛ. В сыворотках крови аКЛ-позитивных больных изотипическая характеристика аКЛ была следующая: 75% – IgG, 61% – IgM и 36% – IgA. При исследовании авидности аКЛ оказалось, что пациенты с высокоавидными аКЛ более подвержены риску развития АФС. В это же время проводятся исследования аКЛ у больных с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией [33]. Значение различных видов аФЛ, а также изотипов иммуноглобулина обсуждается и в настоящее время.

Таблица 2 Исследования АФС в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

№	Исполнитель, годы	Руководители	Название работы
1	Т.В. Сайковская, 1982–1985	Академик РАМН В.А. Насонова	«Хроническое диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови у больных системной красной волчанкой и ревматоидным артритом»
2	Л.З. Прудникова, 1986–1990	Проф. З.С. Алекберова, проф. Е.Л. Насонов	«Клиническое значение волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину у больных системной красной волчанкой»
3	В.Ю. Ковалев, 1989–1992	Проф. Е.Л. Насонов, к.м.н. С.К. Соловьев	«Клиническое значение различных изотипов антител к кардиолипину при системной красной волчанке»
4	О.И. Близнюк, 1986–1989	Проф. М.М. Иванова, проф. Ф.И. Тодуа	«Диагностика и клиническая характеристика поражения центральной нервной системы при системной красной волчанке по данным длительного наблюдения и обследования с помощью компьютерной томографии и других методов обследования»
5	В.И. Елубаева, 1989–1993	Проф. Э.С. Мач, проф. З.С. Алекберова	«Клинико-инструментальная оценка состояния периферических сосудов у больных системной красной волчанкой»
6	И.В. Травкина, 1989–1993	Проф. М.М. Иванова, проф. Е.Л. Насонов	«Клинико-иммунологическая и магнитно-резонансная томографическая характеристика поражения центральной нервной системы (ц.н.с) у больных СКВ»
7	Н.М. Кошелева, 1990–1994	Проф. З.С. Алекберова, проф. Д.И. Макацирия	«Системная красная волчанка и беременность: мониторинг активности заболевания и антифосфолипидного синдрома»
8	Т.М. Решетняк, 1990–1994	Проф. З.С. Алекберова, член-корр. РАМН, проф. А.А. Кубатиев	«Клиническое значение тромбоцитопении при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом»
		Монография: Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П., Алекберова З.С. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение). Москва–Ярославль; 1995. 161 с.	
9	Н.Г. Клюквина, 1991–1995	Проф. З.С. Алекберова, проф. Е.Л. Насонов	«Антифосфолипидный синдром у мужчин с системной красной волчанкой»
10	М.М.М. Аль-Згул, 1993–1997	Проф. З.С. Алекберова, проф. Е.Л. Насонов	«Сравнительная характеристика антифосфолипидного синдрома у женщин и мужчин с системной красной волчанкой»
11	Т.В. Попкова, 1995–1997	Проф. З.С. Алекберова, проф. Е.Л. Насонов	«Липид-белковый спектр крови при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме»
12*	Т.М. Решетняк, 1994–1999	Научный консультант – проф. З.С. Алекберова	«Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика, вопросы патогенеза»
13*	С.Г. Раденска-Лоповок, 1994–2001	Академик РАМН проф. В.А. Насонова	«Клинико-морфологическая характеристика микроциркуляторного русла при некоторых ревматических заболеваниях»
14	Т.Л. Тихонова, 2000–2003	Д.м.н. Т.М. Решетняк, научный консультант – проф. Э.С. Мач	«Факторы риска тромбозов при антифосфолипидном синдроме»
15	Е.В. Герасимова, 2000–2003	Проф. З.С. Алекберова, научный консультант – к.м.н. И.А. Собенин	«Взаимосвязь аутоиммунных и липидных нарушений у больных системной красной волчанкой»
16	И.А. Дорошкевич, 2000–2003	Д.м.н. Т.М. Решетняк, д.м.н. С.Г. Раденска-Лоповок	«Клинико-эндоскопическая и морфологическая характеристика состояния слизистой оболочки желудка при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме»
		Монография. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 379 с.	
17	И.Е. Широкова, 2000–2004	Д.м.н. Т.М. Решетняк	«Значение гипергомоцистеинемии при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме»
18	Д.В. Решетняк, 2001–2004	Проф. Е.Л. Насонов	«Значение растворимых молекул адгезии при антифосфолипидном синдроме»
19	Л.В. Кондратьева, 2003–2006	Д.м.н. Т.М. Решетняк	«Применение оральных антикоагулянтов и антиагрегантов в терапии антифосфолипидного синдрома»
20	Т.А. Панафидина, 2004–2007	Д.м.н., проф., член-корр. РАМН Е.Л. Насонов	«Клиническое значение традиционных факторов риска и маркеров воспаления в развитии атеросклероза у женщин с системной красной волчанкой»
21	А.Е. Ильина (2003–2006)	Д.м.н., проф., член-корр. РАМН Е.Л. Насонов	«Кардиоваскулярная патология при системной красной волчанке у мужчин»
21*	Е.Н. Александрова, 2008	Научный консультант – акдемик РАМН проф. Е.Л. Насонов	«Иммунологическая характеристика антифосфолипидного синдрома
22	Н.В. Середавкина, 2005–2008	Проф. Е.Л. Насонов	«Маркеры воспаления и кардиоваскулярная патология при антифосфолипидном синдроме»
23	С.И. Хузмиева, 2004–2008	Проф. З.С. Алекберова, проф. Ф.А. Петрухин	«Системная красная волчанка: течение и исходы гестации»
23	И.Б. Штивельбанд, 2005–2009	Проф. Т.М. Решетняк	«Динамика сосудистых нарушений у больных антифосфолипидным синдромом»
24	Е.В. Острякова, 2009–2012	Проф. Т.М. Решетняк, проф. Л.И. Патрушев	«Сосудистые осложнения и система фибринолиза при антифосфолипидном синдроме»

Примечание. *– темы, по которым защищены диссертации на соискание степени доктора медицинских наук.

Работа В.И. Елубаевой «Клинико-инструментальная оценка состояния периферических сосудов у больных системной красной волчанкой» (1990–1993; руководители – профессора Э.С. Мач и З.С. Алекберова) была посвящена оценке состояния периферической сосудистой системы (артериальной и венозной) по данным ультразвукового (УЗ) дуплексного сканирования у больных СКВ и АФС и вкладу его в диагностику тромботических осложнений при АФС. Было включено 60 больных СКВ, из них 30 – с АФС и 30 – без АФС. Всем больным, кроме общепринятого обследования, были проведены исследование экстракраниальных сосудов и сосудов нижних конечностей методом УЗ дуплексного сканирования с компьютерной обработкой результатов, количественная оценка венозного кровообращения головного мозга. Снижение экстракраниального кровотока при СКВ с АФС встречалось чаще, чем при СКВ без АФС. У 1/3 больных с клиническими признаками тромбоза и тромбофлебита в анамнезе обнаруживались монофазный кровоток и несостоятельность функции клапанного аппарата общей бедренной вены, что отражало наличие посттромбофлебитического синдрома.

Продолжением работы по мониторингу беременности в лаборатории ревмоэндокринологии явилось исследование Н.М. Кошелевой «Системная красная волчанка и беременность: мониторинг активности заболевания и антифосфолипидного синдрома» (1990–1994) под руководством профессоров З.С. Алекберовой и Д.И. Макация. Преимущественное поражение СКВ женщин репродуктивного возраста и их желание иметь потомство определили интерес к проблеме беременности при данном заболевании.

Долгое время считалось, что беременность является фактором риска не только развития СКВ, но и ее обострения в ходе гестации и после родоразрешения, обусловливая в отдельных случаях летальный исход для больной. При этом доля плодных потерь у женщин с СКВ могла достигать 50%.

Успехи последних лет в совершенствовании диагностики СКВ, раннее и адекватное ее лечение улучшили прогноз заболевания, увеличили продолжительность жизни больных, что, в свою очередь, определило необходимость решения вопроса о возможности материнства при СКВ. Обнаружение в сыворотке крови 1/3 больных СКВ аФЛ обозначило новое направление в рассматриваемой проблеме, связанное с привычным невынашиванием беременности при СКВ с сопутствующим АФС [34].

Одновременно в этой же лаборатории под руководством проф. З.С. Алекберовой и член-корр. РАМН проф. А.А. Кубатиева была проведена работа Т.М. Решетняк «Клиническое значение тромбоцитопении при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом» (1990–1994). Как известно, тромбоцитопения встречается у 60% больных АФС, причем в 9% случаев – в дебюте заболевания. В связи с дискуссией о функциональном состоянии тромбоцитов при АФС в работе была исследована агрегация тромбоцитов у больных АФС с тромбоцитопеней и без нее, радиоиммунным методом определялось содержание продуктов метаболизма арахидоновой кислоты тромбоксана и простациклина [35]. Была показана достоверная ассоциация тромбоцитопении у больных СКВ с АФС с артериальными тромбозами, поражением центральной нервной системы (ЦНС), почек, клапанов сердца и, в частности, с топикой поражения клапанов сердца. Аортальные пороки у больных СКВ с АФС ассоциировались с тромбоцитопенией. Была выявлена связь тромбоцитопении у больных СКВ с АФС со спонтанными выкидышами. В плазме крови больных СКВ наблюдалось повышение уровней продуктов метаболизма арахидоновой кислоты (тромбоксана и простациклина), выявлено их повышение независимо от наличия АФС. При этом у больных СКВ с АФС повышение соотношения тромбоксан/простациклин являлось предиктором тромботических осложнений. Исследование функциональной способности тромбоцитов выявило повышение их агрегации у больных СКВ без АФС и снижение при СКВ с АФС, более выраженное на фоне тромбоцитопении. У больных СКВ с АФС и тромбоцитопенией сочетание последней с артериальными тромбозами и сниженной агрегацией тромбоцитов свидетельствовало о наличии в циркуляции «истощенных» тромбоцитов – тромбоцитопатии потребления. Возможно, больные АФС с тромбоцитопенией и тромбозами различной локализации, вошедшие в исследование, имели вариант микроангиопатический АФС, описанный R.A. Asherson [19, 21].

Взаимосвязь АФС и СКВ обсуждается с момента описания симптомокомплекса. Поражение различных органов возможно как при СКВ, так и при АФС, это в первую очередь относится к ЦНС. В исследованиях поражения ЦНС при СКВ (1986–1989) описываются признаки, ассоциированные с аФЛ, в работах О.И. Близнюк, а затем И.В. Травкиной (руководитель – проф. М.М. Иванова) [36]. Работа И.В. Травкиной «Клинико-иммунологическая и магнитно-резонансная томографическая характеристика поражения центральной нервной системы у больных СКВ» (1993) была выполнена под руководством профессоров М.М. Ивановой и Е.Л. Насонова. Одной из задач данной работы было определение клинического значения некоторых иммунологических показателей при поражении ЦНС у больных СКВ: аКЛ и антител к ганглиозидам и цереброзиду, антигена фон Виллебранда. Было обнаружено, что 35 из 70 обследованных больных СКВ имели признаки поражения ЦНС. Наличие в крови аКЛ при СКВ ассоциировалось с нарушением мозгового кровообращения, судорожным синдромом и хореиформными гиперкинезами. Ишемические изменения на МРТ были связаны с наличием аКЛ в крови и другими признаками АФС: венозными тромбозами и сетчатым ливедо [37].

Проблемы полового диморфизма при ревматоидном артрите и СКВ были в числе научных задач лаборатории ревмоэндокринологии. Эта тематика была объектом исследования в работе Н.Г. Клюквиной «Антифосфолипидный синдром у мужчин с системной красной волчанкой» (1992–1995), выполненной под руководством профессоров З.С. Алекберовой и Е.Л. Насонова. В ряде публикаций [38, 39] авторы представили развернутую клинико-лабораторную характеристику АФС у мужчин с СКВ. Частота АФС у них достигала 38%. Наряду с такими клиническими проявлениями АФС, как тромбозы, у этих больных чаще, чем у мужчин с СКВ без АФС, выявлялись мигрень, хорея, эпилепсия, поражение клапанов сердца и легочная гипертензия. Интересным представляется изучение возможности дебюта СКВ с признаков АФС. Этот вопрос пока остается спорным, особенно при дискуссии о правомерности выделения

ПАФС, который некоторые авторы считают вариантом СКВ. Изучение последовательности возникновения симптомов показало, что у больных с достоверным АФС его признаки имели место в дебюте заболевания и предшествовали появлению характерных клинических симптомов СКВ, которые развивались в среднем через 2,6±1,8 года от момента манифестации АФС. Авторы в своих исследованиях отразили еще одну проблему в механизме тромбозов – роль антиэндотелиальных антител при АФС. Была отмечена ассоциация их гиперпродукции с повышенным уровнем IgG-аКЛ и нарастанием частоты АФС при сочетанном их выявлении.

Продолжением темы полового диморфизма при АФС явилась работа М.М.М. Аль-Згул «Сравнительная характеристика антифосфолипидного синдрома у женщин и мужчин с системной красной волчанкой» (1994–1997), также выполненная под руководством профессоров З.С. Алекберовой и Е.Л. Насонова. Впервые была представлена на основании сравнительного анализа характеристика вариантов течения и особенностей органных поражений у больных СКВ с АФС разного пола [39]. Отмечено, что как у женщин, так и у мужчин преобладало хроническое течение СКВ. Полисиндромная клиническая картина СКВ – более 8 признаков, согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) для СКВ, – была характерна для женщин с СКВ и АФС. Описаны особенности спектра органной патологии вторичного АФС, обусловленные половым диморфизмом. Было показано, что тромбоцитопения достоверно чаще выявлялась у женщин. Достоверных различий частоты тромбозов не отмечено, однако установлены различия в локализации: у мужчин преобладали тромбозы коронарных артерий и глубоких вен голеней; у женщин – тромбоз мозговых артерий и поверхностных вен голеней. Среди других признаков, ассоциированных с выработкой аФЛ, у женщин преобладали: деменция, мигрень, сетчатое ливедо и Кумбс-позитивная гемолитическая анемия, а у мужчин – асептические некрозы костей и эписиндром. Следующая серия работ – изучение кардиоваскулярной патологии у мужчин в работе А.Е. Ильиной. Кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) выявлялись у 45% мужчин с СКВ и АФС и у 20% – без АФС. Был определен суммарный коронарный риск, который был выше у мужчин с СКВ и АФС, чем без последнего.

Итоги клинических исследований, посвященных проблеме АФС, которые проводились в рамках научной тематики Института ревматологии РАМН, были отражены в диссертациях на соискание ученой степени доктора мед. наук Т.М. Решетняк «Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика, вопросы патогенеза» (научный консультант – проф. З.С. Алекберова) и С.Г. Раденска-Лоповок «Клинико-морфологическая характеристика микроциркуляторного русла при некоторых ревматических заболеваниях» (научный консультант – акдемик РАМН проф. В.А. Насонова). На большом клиническом материале была показана обоснованность выделения ПАФС в отдельную нозологию. При имевшейся схожести клинико-лабораторных проявлений, гематологические нарушения чаще выявлялись при АФС на фоне СКВ, при этом дебют заболевания с тромбоцитопении был прогностическим признаком трансформации первичного АФС во вторичный. На основе исследования биоптатов кожи и мышц больных СКВ с АФС, СКВ без АФС и ПАФС были обнаружены особенности повреждения микроциркуляторного русла при ПАФС, который рассматривался как естественная модель аутоиммунного тромбоза. Отмечено, что гистологическим проявлением АФС была васкулопатия. Признаки пролиферативного васкулита могли с ней сосуществовать или иметь вторичную природу – как проявление фонового заболевания.

В 1995 г. выходит первая монография под редакцией проф. Е.Л. Насонова «Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение)» [40]. Проводятся работы по изучению АФС в педиатрии [41]. В эти же годы выходит работа по оценке диагностических критериев АФС [42]. Затем, в 2004 г., – монография «Антифосфолипидный синдром» [1].

Дислипопротеидемии при СКВ стали объектом внимания исследователей с момента выявления на аутопсии у больных СКВ молодого возраста обширных «жировых» полос в магистральных артериях. Дислипопротеидемии при СКВ чаще являются вторичными, связанными с различными ее проявлениями – в первую очередь с поражением почек и васкулитом, что отражает и корреляция изменения липидного профиля крови с оценкой активности по шкале SLEDAI. По мнению ряда авторов, большинство случаев вторичных дислипопротеидемий при СКВ связаны с приемом глюкокортикоидов (ГК) [43–45]. Ранние работы З.С. Алекберовой под руководством проф. В.А. Насоновой были посвящены нарушениям липидного спектра крови у больных СКВ. Описание при СКВ симптомокомплекса, характеризующегося рецидивирующими сосудистыми окклюзиями, послужило новым толчком к обсуждению нарушений в липид-белковом спектре крови. Работа Т.В. Попковой «Липид-белковый спектр крови при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме» (1994–1997), выполненная под руководством профессоров З.С. Алекберовой и Е.Л. Насонова, была логическим продолжением изучения как клинических проявлений АФС, так и липид-белкового спектра крови у этих больных. У больных СКВ с АФС была отмечена ассоциация повышенного уровня липопротеина (а) [ЛП(а)] с тромбозами, чаще – коронарных артерий. Гиперпродукция антител к окисленному липопротеиду низкой плотности была выявлена у 1/3 больных СКВ и ассоциировалась с повышенным уровнем аКЛ и язвенно-некротическим поражением кожи [46–49].

В этом же аспекте представляется важным раздел работы Е.В. Герасимовой (руководитель – проф. З.С. Алекберова), касающийся аутоиммунных и липидных нарушений у больных СКВ с АФС. У больных СКВ была выявлена ассоциация утолщения толщины комплекса интима–медиа (КИМ) по данным УЗ-исследования (УЗИ) с наличием АФС [50–52].

В рамках изучения КВЗ при ревматологической патологии в лаборатории системных ревматических болезней продолжается исследование факторов риска тромбоза и атеросклероза при АФС. В работе Т.А. Панафидиной и соавт. (2003–2007; руководитель – академик РАН проф. Е.Л. Насонов) показано, что среди больных СКВ КВЗ чаще встречаются у пациенток с АФС. При этом наиболее значимыми факторами риска КВЗ у пациенток с СКВ и АФС являлись возраст, артериальная гипертензия, дис-

липидемия, индекс повреждения органов, большая длительность СКВ и терапия ГК [53]. Работы по кардиоваскулярным аспектам АФС, значению аФЛ в развитии атеросклероза при АФС и других ревматических заболеваниях продолжаются и в настоящее время (руководители – академик РАМН проф. Е.Л. Насонов, д.м.н Т.В. Попкова).

С 2000 г. начата регистрация в базе данных больных АФС сопутствующих факторов риска тромбоза. Это представляется важным в плане проспективного наблюдения, тем более что по последним диагностическим критериям АФС рекомендуется стратифицировать больных в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска тромбоза. В работе Т.Л. Тихоновой (руководители – д.м.н. Т.М. Решетняк и проф. Э.С. Мач) «Факторы риска тромбозов при антифосфолипидном синдроме» были проанализированы эти данные. Среди наиболее распространенных экзогенных факторов риска тромбоза при АФС (курение, ожирение, употребление кофе, алкоголя и жирной пищи, гиподинамии, хирургического вмешательства, ятрогенных факторов) модифицируемыми оказались повышенная масса тела и малоподвижный образ жизни. Увеличение индекса массы тела ассоциировалось с венозными тромбозами. В отличие от других исследований по влиянию курения как фактора риска тромбоза, не было отмечено связи между фактом курения и тромбозом любой локализации. Среди ятрогенных факторов интерес вызывают гормонозаместительные препараты; в исследовании всего 9 женщин пользовались оральными контрацептивами и ни у кого из них не было эпизода тромбоза. В то же время факт приема ГК и длительность их применения у больных СКВ коррелировали с увеличением толщины КИМ и являлись факторами риска развития тромботического осложнения. Совместно с сотрудниками лаборатории генома человека (руководитель – проф. Л.И. Патрушев) Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова налажено исследование генетических тромбофилий у больных АФС. Исследовались мутации в генах протромбина *G20210A*, фактор *Leiden* (*G1691A* в V факторе свертывания крови), в гене метилентетрагидрофолатредуктазы *(МТГРФ) C6677T*. Было отмечено, что встречаемость фактора *Leiden* не отличалась от общепопуляционных значений европейских когорт, а мутация в гене протромбина выявлялась с той же частотой, что при венозных тромбозах в популяции. Мутации в гене *МТГФР* обнаружены примерно у половины исследованных больных СКВ и АФС. Наличие мутаций в генах протромбина и *Leiden* у больных с аФЛ ассоциировалось с рецидивирующим течением тромбозов сосудов различной локализации и калибра. Дополнительными факторами риска венозных тромбозов при АФС были ожирение и гиподинамия, артериальных – аритмии и артериальная гипертензия [54–56]. Работа была представлена на II конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» и была награждена дипломом как лучшая по секции «Терапия». Изучение микроциркуляции у больных АФС обнаружило снижение перфузии кожи, которое ассоциировалось с артериальными тромбозами и сетчатым ливедо. В лаборатории продолжается изучение сочетания генетических тромбофилий при АФС. Помимо упомянутых генетических мутаций, исследовался полиморфизм в гене ингибитора активатора плазминогена 1 (G4/G5 в гене *PAI-1*), ключевого компонента фибринолиза.

Исследования, посвященные АФС, проводились в сотрудничестве с научными центрами не только нашей страны (ВКНЦ, Институт неврологии, Центр по охране здоровья матери и ребенка, кафедра патофизиологии ЦИУВ), но и Польши (Институт ревматологии в Варшаве), в рамках международного сотрудничества (руководители – академики РАМН профессора В.А. Насонова и Е.Л. Насонов, проф. З.С. Алекберова, проф. Я. Забек). Совместно с польскими коллегами в сыворотке больных СКВ с АФС и без него, а также у больных ПАФС были исследованы различные виды аФЛ, а также антитела к более широкому спектру фосфолипидов: фосфатидной кислоте (аФК), фосфатидилглицеролу (аФГ), кардиолипину (аКЛ), фосфатидилсерину (аФС), фосфатидилинозитолу (аФИ), фосфатидилхолину (аФХ). Наиболее часто независимо от варианта АФС выявлялись аФХ, которые ассоциировались с гемолитической анемией. Антитела к другим фосфолипидам, но не к кардиолипину, выявлялись в половине случаев СКВ и у 1/3 больных ПАФС [57].

Совместно с голландскими учеными (R. Derksen, F. de Grout) было начато изучение анти-β2-ГП1 у больных ПАФС и АФС на фоне СКВ. Наряду с мировыми исследованиями, наши данные подтвердили, что определение анти-β2-ГП1 позволяет расширить возможности диагностики АФС [58]. В последующем в серии работ Е.Н. Александровой и соавт. была показана диагностическая ценность включения анти-β2-ГП1 в скрининговые методы исследования. Сегодня анти-β2-ГП1 являются одними из серологических маркеров АФС. Исследование этих антител в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой налажено Е.Н. Александровой и соавт. [59]. Кроме того, были проведены серии работ по определению антител еще к одному кофактору аФЛ – протромбину (Е.Н. Александрова и соавт.).

Известно, что у больных АФС васкулопатия является причиной тромботических осложнений. Под васкулопатией подразумевают изменения в кровеносных сосудах любого типа, без уточнения характера этих повреждений, тогда как васкулит – воспалительное поражение кровеносных сосудов. В лаборатории ревмоэндокринологии (З.С. Алекберова, Т.М. Решетняк) совместно с лабораторией морфологии Института ревматологии РАМН (С.Г. Раденска-Лоповок) в 1994–1999 гг. были исследованы биоптаты кожно-мышечных лоскутов. Были описаны особенности васкулопатии при ПАФС, которая характеризовалась повреждением эндотелия сосудов: альтерацией эндотелия (некроз, дистрофия, десквамация), наличием тромбов в сосудах, чаще без клеточной инфильтрации или с незначительно выраженной внутристеночной лимфоцитарной инфильтрацией, пролиферацией эндотелия. Особенности васкулопатии при АФС на фоне СКВ состояли в наличии плазменного пропитывания сосудистой стенки и отложений фибриноида вплоть до некроза. Эти изменения свидетельствовали о наличии альтерации, прежде всего базальной мембраны сосудов, а периваскулярная и внутриклеточная лимфоцитарная инфильтрация – о наличии фонового заболевания (СКВ) [60]. Для уточнения механизма повреждения тканей польскими коллегами (Я. Забек и Б. Войцеховска) был разработан

метод элюации, позволяющий оценить состав антител, находящихся в тканях. Определялось содержание аКЛ, анти-β2-ГП1, фракций комплемента С3 и С4 в составе иммунных комплексов в элюатах биоптатов кожи и мышц у больных СКВ с и без АФС и ПАФС. Результаты этих исследований подтверждают роль иммуноопосредованного повреждения кожи при АФС.

Полагают, что β2-ГП1-зависимая активация аФЛ тромбоцитов, моноцитов, эндотелиальных клеток является одним из ведущих патогенетических механизмов тромботической невоспалительной васкулопатии, составляющей основу сосудистой патологии при АФС. При этом аФЛ обладают способностью индуцировать экспрессию нескольких форм клеточных молекул адгезии (КМА), в том числе Е-селектина, Р-селектина, межклеточной молекулы адгезии (ICAM-1) и сосудистой клеточной молекулы адгезии (VCAM-1) на поверхности эндотелиальных клеток и усилить прилипание лейкоцитов к сосудистому эндотелию. В работах Д.В. Решетняк и Е.Н. Александровой (руководитель – проф. Е.Л. Насонов) было выявлено повышение уровня растворимых (р) VCAM-1 как у больных СКВ независимо от наличия АФС, так и при ПАФС. У больных СКВ и АФС наличие pVCAM-1 ассоциировалось с гломерулонефритом и субклиническими признаками атеросклероза, а у больных ПАФС – с тромбозами. Выявленное авторами повышение уровня рЕ-селектина у больных СКВ с АФС и ПАФС отражало активацию сосудистого эндотелия [61].

Роль гипергомоцистеинемии (ГГЦ) в развитии раннего атеросклероза была описана в кардиологии. В связи со сходством механизмов тромбоза при АФС и атеротромбозе отмечен значительный рост числа исследований, посвященных ГГЦ как одной из причин, обусловливающих поражение артерий при ишемической болезни сердца, атеросклерозе артерий нижних конечностей, ишемических инсультах, ангиопатии при сахарном диабете.

В связи с возрастающим интересом к механизму развития раннего атеросклероза у пациентов с СКВ появились исследования, посвященные изучению уровня гомоцистеина (ГЦ) крови при СКВ и АФС, выявившие более высокую концентрацию ГЦ у пациентов с СКВ по сравнению с группой здоровых доноров [62, 63]. В лаборатории системных ревматических заболеваний И.Б. Широковой под руководством д.м.н. Т.М. Решетняк была проведена работа «Значение гипергомоцистеинемии при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме». Ее результаты показали, что более половины больных СКВ и АФС, независимо от его вариантов, имели повышенный уровень ГЦ крови. Выявленная взаимосвязь между ГГЦ и развитием тромбозов, преимущественно артериальной локализации при АФС, может свидетельствовать о роли ГГЦ как еще одного фактора риска развития сосудистых осложнений при СКВ и АФС. Было показано, что ГГЦ – дополнительный фактор риска тромбоза при СКВ и АФС. За эту работу И.Б. Широкова была признана победителем конкурса молодых ученых на лучшую научную работу на Конгрессе ревматологов России в Саратове (2003).

В настоящее время достаточно подробно описано поражение различных органов и систем при АФС, в том числе имеются случаи описания ишемии кишечника у больных АФС. Характер и частота поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ) остается одной из нерешенных проблем у больных АФС, и это связано не только с поражением сосудов, но и с проводимой лекарственной терапией. Желудочно-кишечное кровотечение – одно из грозных осложнений терапии антикоагулянтами. Выделение в 1983 г. «спиралевидных бактерий» *Helicobacter pylori (H. pylori)* привлекло внимание к изучению их роли в этиопатогенезе гастродуоденальных заболеваний [64]. Кроме того, в настоящее время активно исследуется возможное участие вирусов семейства *Herpesviridae* в развитии активного гастрита, язвенных дефектов и геморрагий СОЖ, особенно на фоне проведения иммуносупрессивной терапии, или у больных с иммунодефицитом. Проблеме поражения желудочно-кишечного тракта при АФС была посвящна работа И.А. Дорошкевич (руководители – Т.М. Решетняк, С.Г. Раденска-Лоповок). У пациентов с АФС при эзофагогастродуоденоскопии достоверно чаще обнаруживались эрозии СОЖ, по сравнению с больными СКВ без этого симптомокомплекса. Очевидно, это связано с патологией микроциркуляторного русла в СОЖ и, как следствие, развитием ишемии. Подтверждением этому послужили и данные морфологического анализа, показавшего, что при АФС эрозии СОЖ чаще обнаруживаются у лиц, имевших в анамнезе несколько артериальных и/или венозных тромбозов различной локализации.

Частота рецидива тромбоза при АФС, по данным разных авторов, колеблется в пределах 19–29%, что значительно выше по сравнению с так называемыми идиопатическими тромбозами. Для вторичной профилактики тромбоза используются в основном оральные антикоагулянты (ОАК) и антиагреганты. До сих пор продолжают обсуждаться интенсивность гипокоагуляции и выбор режима терапии антикоагулянтами и антиагрегантами. В работе Л.В. Кондратьевой «Применение оральных антикоагулянтов и антиагрегантов в терапии антифосфолипидного синдрома» (2003–2006; руководитель – д.м.н. Т.М. Решетняк) наблюдались 60 больных АФС, 39 из которых получали только варфарин, а 21 больной – комбинацию аспирина и варфарина. Ретроспективно на основании данных анамнеза была вычислена суммарная частота тромботических осложнений (тромбозы любой локализации, а также преходящие нарушения мозгового кровообращения – ПНМК) до включения пациентов в исследование, которая составляла до подбора индивидуальной дозы варфарина 27,6 случая на 100 пациенто-лет. В дальнейшем больным проводился подбор дозы антикоагулянта, и на фоне терапии они были прослежены проспективно в среднем в течение 15,7 мес. За этот период частота тромботических осложнений составила 15,1 случая на 100 пациенто-лет. Результаты показали, что проведение среднеинтенсивной терапии варфарином с аспирином или без него позволило снизить частоту ретромбозов в 2,6 раза, а частоту всех тромботических осложнений (тромбозов и ПНМК) – в 1,8 раза.

При сравнении двух режимов (среднеинтенсивного и высокоинтенсивного) монотерапии варфарином и сочетанием варфарина с аспирином частота тромбозов, ПНМК и малых кровотечений была схожей, в то время как большие кровотечения достоверно чаще встречались в группе комбинированной терапии варфарином и аспирином [65, 66].

Среди факторов, влияющих на чувствительность пациентов к терапии варфарином, важную роль играет полиморфизм гена *CYP2C9* цитохрома P450. Этот фермент отвечает за метаболизм в печени S-формы варфарина, наиболее активной из двух форм, входящих в состав препарата. Суммарная частота носительства *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* составила 30%. Существовали определенные различия в спектре кровотечений у пациентов с мутантными аллелями. У женщин репродуктивного возраста с мутациями достоверно чаще, чем у носителей варианта дикого типа, встречались меноррагии, а у пациентов с *CYP2C9*3* чаще, по сравнению с носителями *CYP2C9*1* и *CYP2C9*2*, возникали носовые геморрагии и кровотечения из десен [67, 68].

С одной стороны, заключением (подведением итогов), а с другой – началом (исследования новых маркеров и стандартизации методов) явилась работа Е.Н. Александровой по изучению иммунологических аспектов АФС. Она включила итоги многолетней работы коллектива исследователей и была представлена в виде диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Иммунологическая характеристика антифосфолипидного синдрома» (научный консультант – академик РАМН проф. Е.Л. Насонов) и, ответив на ряд вопросов, показала необходимость дальнейших исследований в этой области. Среди аФЛ определялись IgG-, IgM-аКЛ, анти-β2-ГП1 и антитела к протромбину (аПТ). Уровень IgG-аКЛ у больных независимо от варианта АФС был несколько выше по сравнению с больными СКВ и контрольной группой, однако статистических различий по частоте выявления и в уровнях позитивности между больными ПАФС и вторичным АФС (ВАФС) не было. Уровень IgM-аКЛ достоверно ассоциировался с АФС независимо от его вариантов. Второй серологический маркер IgG-, IgM- анти-β2-ГП1, также ассоциировался с АФС и коррелировал с аКЛ. Чаще у больных отмечалось сочетанное повышение уровней обоих видов антител, хотя встречалось и изолированное их повышение. Не было выявлено диагностической значимости аПТ в отношении тромбозов, а также самого АФС, уровни IgG-, IgM-аПТ не различались при АФС и СКВ без АФС. В то же время уровень IgG-аПТ при ВАФС коррелировал с содержанием антител к нативной ДНК и, при СКВ, – с активностью СКВ. Результаты исследования показали, что для диагностики и оценки прогноза АФС наиболее информативным является определение IgG-аКЛ и анти-β2-ГП1 с помощью ИФМ, при этом диагностическая чувствительность выше у IgG-аКЛ, а диагностическая специфичность – у IgG-анти-β2-ГП1. В работе впервые исследовались аутоантитела в сочетании с показателями активации клеточного иммунитета (цитокины, рCD40-лиганд, неоптерин), маркерами дисфункции эндотелия (рКМА и антиген фактора фон Виллебранда) и белками острой фазы воспаления (уровень С-реактивного белка – СРБ, измеренный высокочувствительным методом) в зависимости от клинических проявлений. Анализ показателей активации клеточного иммунитета выявил увеличение концентрации в крови Th1-цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкина 18 (ИЛ18) и рецепторов (рФНО) при ПАФС и ВАФС; Th2-цитокинов (ИЛ6, ИЛ10) – при ВАФС. Повышение содержания ИЛ10 ассоциировалось с меньшим числом случаев тромбозов в анамнезе и снижением индекса повреждения, тогда как высокий уровень ИЛ18 ассоциировался с признаками атеротромбоза. Повышение уровня неоптерина у больных с АФС и поражением клапанов сердца отражает процессы активации клеточного иммунитета [69]. Результаты исследования доказали взаимосвязь между образованием аФЛ, активацией эндотелия, нарушением Т-клеточной иммунорегуляции, хроническим субклиническим воспалением сосудистой стенки и развитием тромботической васкулопатии при АФС [70–72].

АФС рассматривается не только как одно из наиболее распространенных протромботических состояний, а еще и как естественная модель «перекреста аутоиммунитета и атеросклероза» [74]. Согласно современным представлениям, локальное (в атеросклеротической бляшке) и системное воспаление имеет фундаментальное значение в формировании атеросклероза и его осложнений [1, 72]. Хотя истинные этиологические факторы атерогенеза до конца не ясны, обсуждается участие различных медиаторов воспаления: СРБ, ФНОα, растворимого CD40-лиганда (рCD40L), ИЛ6 и др. [73]. Небольшое увеличение концентрации СРБ ассоциируется с субклиническим «low grade» воспалением в сосудистой стенке, связанным с атеросклеротическим процессом [70, 72]. В работе Н.В. Середавкиной были исследованы субклинические и клинические признаки при АФС. С помощью УЗ-допплерографии определялась толщина КИМ в сонных и бедренных артериях в общепринятых точках у больных ПАФС, СКВ и АФС, СКВ без АФС, но позитивных по аФЛ, среди которых у 29 (19,6%) больных СКВ содержание аКЛ было выше 40 МЕ в двух и более случаях измерения без клинических признаков АФС. Группу контроля составили 89 условно здоровых доноров без признаков аутоиммунного заболевания. Значения толщины КИМ в указанных группах существенно не различались между собой и с группой контроля. Наличие факторов риска тромбоза и атеротромбоза у этих больных ассоциировалось с изменением толщины КИМ. В то же время уровень аФЛ и их тип не влиял на толщину КИМ и частоту выявления атеросклеротических бляшек. Утолщение КИМ коррелировало с возрастом больных независимо от наличия АФС. При СКВ появление бляшек отмечалось в более молодом возрасте, чем при ПАФС [73]. Эти данные совпадают с результатами работ S. Jimenez и соавт. [74] и A. Farzaneh-Far и соавт. [75], в которых было показано отсутствие связи аФЛ с клиническими и субклиническими проявлениями атеросклероза. Кроме того, в рамках этой темы были оценены уровни СРБ, ИЛ6, ФНО, рФНО1 и ICAM-1 у больных АФС и их связь с кардиоваскулярной патологией. Уровни всех исследованных маркеров были достоверно выше у больных АФС по сравнению с контрольной группой. Была отмечена взаимосвязь между величинами ФНО, рФНО1 и факторами риска тромбоза, субклиническими и клиническими признаками атеросклероза. Уровень ICAM-1 у больных с венозными тромбозами был выше, чем у больных с артериальными и сочетанными тромбозами, а также без тромбозов, т. е., несмотря на отсутствие клинических признаков воспаления, у этих больных отмечалось повышенное содержание «маркеров воспаления» [73].

Исходы АФС вариабельны. У некоторых пациентов тромбозы рецидивируют вплоть до развития катастрофи-

ческого АФС, в то время как другие никогда не имеют повторных тромботических случаев. Работы по изучению прогноза и клинической эволюции этого синдрома единичны. Нет шкал оценки активности и степени функционального нарушения органов при АФС, что позволило бы определять прогноз заболевания, а также остаются неясными факторы, отягощающие течение ПАФС и ВАФС. Работа И.Б. Штивельбанд была посвящена оценке динамики сосудистых нарушений при АФС с СКВ и без нее в ходе длительного наблюдения [76–78]. Проведенное впервые проспективное наблюдение (средняя длительность – 8 лет) выявило высокую частоту сосудистых осложнений (тромбозов любой локализации) как до включения в исследование, так и за время его проведения. Предикторами развития тромботических осложнений при АФС являлись: мужской пол, возникновение заболевания у лиц старше 40 лет, наличие пороков клапанов сердца ($p<0,05$). В работе была показана возможность использования индекса повреждения SLICC-ACR для оценки необратимых функциональных изменений у пациентов с ПАФС. Получены доказательства того, что ВАФС является независимым фактором повреждения органов при СКВ ($p=0,01$). Впервые в отечественной практике был проведен сравнительный анализ двух классификационных критериев (1999 и 2006 гг.), который не выявил преимущества последних модифицированных критериев для диагностики АФС.

Восстановление нормального кровотока после повреждения ткани в обычных условиях выполняет фибринолитическая система. Основным ферментом, ответственным за протеолитическую деградацию фибрина до растворимых фрагментов небольших размеров, является плазмин. Полиморфизм 4G/5G гена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа *(ИАП1)* при АФС может также быть причиной изменения фибринолиза при АФС. Исследование компонентов системы фибринолиза, частоты полиморфизма 4G/5G в гене *ИАП1* и их роли в развитии сосудистых осложнений при АФС было проведено в работе Е.В. Остряковой [79–83]. Было отмечено, что 4G/4G полиморфизм гена *ИАП1* и повышение уровня ИАП1 у пациентов с АФС ассоциировались с артериальными тромбозами. Результаты исследования активности системы фибринолиза были неоднозначны. С одной стороны, 1/3 больных имели гипоплазминогенемию, которая ассоциировалась с СКВ и артериальной локализацией тромбозов. С другой стороны, более чем у 1/3 больных АФС выявлялись нормальные уровни плазминогена при повышенных значениях ИАП1. Таким образом, результаты работы свидетельствовали о снижении активности системы фибринолиза, связанном с повышением уровня свободного активного ИАП1 или снижением концентрации плазминогена, способного превращаться в плазмин, что может быть одним из возможных патогенетических механизмов развития тромбоза при АФС, а также объяснять разную локализацию тромбозов. При анализе встречаемости полиморфизмов в генотипе *ИАП1* показано, что наличие 4G/4G- и 4G/5G-генотипов гена *ИАП1* приводило к рецидиву тромбозов независимо от присутствия аФЛ. Частота тромбозов была выше в группах пациентов с АФС, имевших 4G/4G- и 4G/5G-генотипы гена *ИАП1*, чем у больных с 5G/5G-генотипом *ИАП1*. Акушерская патология значительно чаще встречалась у женщин, имевших 4G/4G-генотип *ИАП1*, чем у носителей 4G/5G и 5G/5G. Исследования АФС в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой продолжаются в рамках темы «Венозные тромбоэмболические осложнения при ревматических заболеваниях».

В заключение следует отметить, что работы по АФС в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой начались практически с момента описания данного симптомокомплекса и многие этапы исследования шли в ногу с мировыми достижениями. Однако, несмотря на успехи в изучении АФС, еще остается много вопросов по его патогенезу, диагностике, терапии и профилактике. Пока еще не удалось определить триггеры появления аФЛ: гиперпродукция естественных антител; молекулярная мимикрия, происходящая в результате инфекции; наследственная предрасположенность; молекулярная мимикрия, приводящая к тромбозам; сниженный фибринолиз и т. д. Для диагностики АФС имеются Международные диагностические критерии (1999), модифицированные в 2006 г. Однако не решен вопрос о выделении «пре-АФС» и микроангиопатического фосфолипидного синдрома. Предполагают ли внесенные поправки добавления анти-β2-ГП1 в качестве серологического маркера для подтверждения диагноза достоверного АФС исключение аКЛ и замену его на анти-β2-ГП1? Появление новых, более специфических и чувствительных маркеров (антител к домену 1 анти-β2-ГП1), требует проведения когортных исследований для решения вопроса о включении его в число серологических маркеров. Недостаточно изучена значимость других видов аФЛ, например аПТ и антител к аннексину V, у пациентов с СПП, и неизвестно, нужно ли ли исключать у больных АФС генетические тромбофилии. Пока не разработана оптимальная методика тестирования и не решен вопрос стандартизации определения ВА. Нет единого мнения по ряду вопросов терапии, включая выбор препарата (антитромбоцитарного или антитромбинового) и оптимального метода подтверждения эффективности лечения тромбоза. Результаты применения новых антикоагулянтов у больных АФС на практике пока неоднозначны. Не разработаны стандарты оптимального ведения женщин с аФЛ в послеродовом периоде. Отсутствуют рекомендации, позволяющие выработать соответствующую тактику ведения пациентов катастрофическим АФС и определить, какие препараты или комбинации предпочтительны: антикоагулянты, ГК, плазмаферез с переливанием одногруппной свежезамороженной плазмы, внутривенное введение иммуноглобулина, ритуксимаба, других генно-инжинерных биологических препаратов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 379 с. [Nasonov EL. *Antifosfolipidnyi sindrom* [Antiphospholipid syndrome]. Moscow: Litterra; 2004. 379 p.].
2. Myakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
3. Wasserman A, Neiser A, Bruck C. Eine serodiagnostiche reaction bei syphilis. *Dtsch Med Wochenschr*. 1906;32(19):745. doi: 10.1055/s-0028-1142018
4. Landsteiner K, Muller R, Potzl D. Studies on the complement binding reaction in syphilis. *Wien Klin Wschr*. 1907;20:1565.
5. Moore JE, Mohr CF. Biologically false positive serological tests for syphilis. Type, incidence, and cause. *JAMA*. 1952;150:467-73. doi: 10.1001/jama.1952.03680050033010
6. Moore JE, Lutz WB. Natural history of systemic lupus erythematosus: approach to its study through chronic biologic false posistive reactors. *J Chron Dis*. 1955;31:621-2. doi: 10.1016/0021-9681(55)90039-4
7. Bowie EJW, Thopson JH, Pascuzzi CA, Owen CA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med*. 1963;62:416-30.
8. Alarcon-Segovia D, Osmundson PJ. Peripheral vascular syndromes associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1965;62:907-19. doi: 10.7326/0003-4819-62-5-907
9. Wilson WA, Hughes GRV. Aetiology of Jamaican neuropathy. *Lancet*. 1975;i:345. doi: 10.1016/S0140-6736(75)91265-9
10. Johansson EA, Lassus A. The occurrence of circulating anticoagulants in patients with syphilitic and biologically false positive antilipoidal antibodies. *Ann Clin Res*. 1974;6:105-8.
11. Hughes GRV. The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1985;3:285-6.
12. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the «lupus anticoagulant». *Br Med J*. 1983;287:1088-9. doi: 10.1136/bmj.287.6399.1088
13. Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol*. 1986;13:486-9.
14. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the «antiphospholipid syndrome» (APS) [abstract]. *Br J Rheumatol*. 1987;26 Suppl. 2:19.
15. Matsuura E, Igarashi M, Fujimoto K, et al. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet*. 1990;336:177-8. doi: 10.1016/0140-6736(90)91697-9
16. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Kliris SA. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that induces a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta2 glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:4120-4. doi: 10.1073/pnas.87.11.4120
17. Galli M, Comfurius H, Hemker M, et al. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to plasma protein cofactor. *Lancet*. 1990;335:952-3. doi: 10.1016/0140-6736(90)91374-J
18. Khamashta MA, Mackworth Young C. Antiphospholipid (Hughes) syndrome – a treatable cause of recurrent pregnancy loss. *Br Med J*. 1997;314:244.
19. Asherson RA, Cervera R, Piette J-Ch, Shoenfeld Y. Milestones in the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, editors. The antiphospholipid syndrome II: Autoimmune thrombosis. New York – London – Tokyo: PRC Press Boca Raton – Elsevier Science B.V.; 2002. P. 3-9.
20. Erkan D, Pierangeli SS, editors. Antiphospholipid Syndrome: Insights and Highlights. From the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, 2012. doi: 10.1007/978-1-4614-3194-7_17
21. Meroni PL, editor. Antiphospholipid antibody syndrome from bench to bedside. Switzerland: Springer International Publishing; 2015. 267 p. ISBN 978-3-319-11043-1. doi: 10.1007/978-3-319-11044-8
22. Прудникова ЛЗ, Алекберова ЗС. Волчаночный антикоагулянт. Обзор литературы. Медицинский реферативный журнал. 1985;(12):34-7 [Prudnikova LZ, Alekberova ZS. Lupus anticoagulant. Literature review. *Meditsinskii Referativnyi Zhurnal*. 1985;(12):34-7 (In Russ.)].
23. Насонов ЕЛ, Алекберова ЗС, Александрова ЛЗ и др. Антитела к кардиолипину: метод определения и клиническое значение. Клиническая медицина. 1987;(11):100-4 [Nasonov EL, Alekberova ZS, Aleksandrova LZ, et al. Antibodies to cardiolipin: method for determination and clinical significance. *Klinicheskaya Meditsina*. 1987;(11):100-4 (In Russ.)].
24. Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром: клиническая и иммунологическая характеристика. Клиническая медицина. 1989;(1):5-13 [Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunological characteristics. *Klinicheskaya Meditsina*. 1989;(1):5-13 (In Russ.)].
25. Алекберова ЗС, Прудникова ЛЗ. Волчаночный антикоагулянт при ревматических заболеваниях. Тезисы рабочего совещания научного общества ревматологов. Оренбург; 1987. С. 5-6 [Alekberova ZS, Prudnikova LZ. *Volchanochnyi antikoagulyant pri revmaticheskikh zabolevaniyakh. Tezisy rabochego soveshchaniya nauchnogo obshchestva revmatologov* [Lupus anticoagulant in rheumatic diseases. Abstracts of the workshop Scientific Society of Rheumatology]. Orenburg; 1987. P. 5-6].
26. Прудникова ЛЗ, Александрова ЛН, Алекберова ЗС и др. Тромбоэмболические осложнения у больных системной красной волчанкой. Терапевтический архив. 1989;(7):98-101 [Prudnikova LZ, Alexandrova LN, Alekberova ZS, et al. Thromboembolic complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Terapevticheskii arkhiv*. 1989;(7):98-101 (In Russ.)].
27. Алекберова ЗС, Прудникова ЛЗ, Александрова ЛЗ и др. Клиническое значение определения волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину. Терапевтический архив. 1988;(7):84-7 [Alekberova ZS, Prudnikova LZ, Aleksandrova LZ, et al. The clinical significance of determination of lupus anticoagulant and anti-cardiolipin. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1988;(7):84-7 (In Russ.)].
28. Прудникова ЛЗ, Алекберова ЗС, Сайковская ТВ. Волчаночный антикоагулянт: методические подходы к определению. Лабораторное дело. 1988;(8):38-40 [Prudnikova LZ, Alekberova ZS, Saikovskaya TV. Lupus anticoagulant: methodical approaches to definition. *Laboratornoe Delo*. 1988;(8):38-40 (In Russ.)].
29. Прудникова ЛЗ, Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ, Сидельникова СМ. Роль антител к фосфолипидам в развитии тромботических осложнений и в акушерской патологии. Клиническая медицина. 1989;(6):59-63 [Prudnikova LZ, Alekberova ZS, Nasonov EL, Sidel'nikova SM. The role of antibodies to phospholipids in the development of thrombotic complications and obstetric pathology. *Klinicheskaya Meditsina*. 1989;(6):59-63 (In Russ.)].
30. Прудникова ЛЗ, Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ и др. Тромботические осложнения у больных системной красной волчанкой. Терапевтический архив. 1989;(7):98-100 [Prudnikova LZ, Alekberova ZS, Nasonov EL, et al. Thrombotic complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1989;(7):98-100 (In Russ.)].
31. Прудникова ЛЗ, Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ и др. Иммунопатология антифосфолипидного синдрома. В кн.: Тезисы 1-го Всесоюзного съезда иммунологов. Сочи; 1989 [Prudnikova LZ, Alekberova ZS, Nasonov EL, et al. Immunopathology of antiphospholipid syndrome. In: *Tezisy 1-go Vsesoyuznogo s"ezda immunologov* [Abstracts of of the 1st All-Union Congress of Immunology]. Sochi; 1989].

32. Прудникова ЛЗ. Антифосфолипидный синдром и беременность. Ревматология. 1989;(4):75-6 [Prudnikova LZ. Antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Revmatologiya*. 1989;(4):75-6 (In Russ.)].
33. Насонов ЕЛ, Ноева ЕА, Ковалев ВЮ и др. Антитела к кардиолипину у больных с инфарктами миокарда и нестабильной стенокардией. Кардиология. 1992;32(5):32-4 [Nasonov EL, Noeva EA, Kovalev VYu, et al. Antibodies to cardiolipin in patients with myocardial infarction and unstable angina. *Kardiologiya*. 1992;32(5):32-4 (In Russ.)].
34. Алекберова ЗС, Кошелева НМ, Белицкая СГ, Маричик НВ. Мониторинг активности системной красной волчанки во время беременности. Терапевтический архив. 1994;(10):46-5 [Alekberova ZS, Kosheleva NM, Belitskaya SG, Marichik NV. Monitoring the activity of systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1994;(10):46-5 (In Russ.)].
35. Алекберова ЗС, Решетняк ТМ, Насонов ЕЛ и др. Уровни тромбоксана и простациклина у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом. Клиническая медицина. 1994;(10):31-5 [Alekberova ZS, Reshetnyak TM, Nasonov EL, et al. The levels of thromboxane and prostacyclin in patients with systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *Klinicheskaya Meditsina*. 1994;(10):31-5 (In Russ.)].
36. Иванова ММ, Близнюк ОИ. Системная красная волчанка с поражением центральной нервной системы. Клиническая медицина. 1989;(6):15-21 [Ivanova MM, Bliznyuk OI. Systemic lupus erythematosus with central nervous system lesions. *Klinicheskaya Meditsina*. 1989;(6):15-21 (In Russ.)].
37. Травкина ИВ, Иванова ММ, Насонов ЕЛ и др. Клинико-иммунологическая характеристика поражения центральной нервной системы при системной красной волчанке: связь с антителами к кардиолипину. Терапевтический архив. 1992;(5):10-4 [Travkina IV, Ivanova MM, Nasonov EL, et al. Clinical and immunological characteristics of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: association with antibodies to cardiolipin. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1992;(5):10-4 (In Russ.)].
38. Клюквина НГ, Котельникова ГП, Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ. Особенности сердечной патологии у мужчин, больных системной красной волчанкой и вторичным антифосфолипидным синдромом (эхокардиографическое исследование). В кн.: Тезисы докладов 2-го съезда ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. Москва; 1995. С. 55 [Klyukvina NG, Kotel'nikova GP, Alekberova ZS, Nasonov EL. Features of heart disease in men with systemic lupus erythematosus and secondary antiphospholipid syndrome (echocardiography). In: *Tezisy dokladov 2-go s"ezda assotsiatsii spetsialistov ul'trazvukovoi diagnostiki v meditsine* [Abstracts of the 2nd Congress of the Association of ultrasound diagnostics specialists in medicine]. Moscow; 1995. P. 55].
39. Reshetnyak T, Klukvina N, Alekberova Z, Al-Sgul M. Neurological disorders in male with SLE and antiphospholipid syndrome. III Europ. Conference on SLE. Pisa, Italy. 1996. P. 92 (Abstract).
40. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина НП, Алекберова ЗС. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение). Москва–Ярославль; 1995. 161 с. [Nasonov EL, Baranov AA, Shilkina NP, Alekberova ZS. *Patologiya sosudov pri antifosfolipidnom sindrome (klinika, diagnostika, lechenie)* [Vascular pathology in antiphospholipid syndrome (clinical features, diagnosis, treatment). Moscow–Yaroslavl; 1995. 161 p.].
41. Насонов ЕЛ, Рябова ТВ, Шпитонкова ОВ, Александрова ЕН. Антифосфолипидный синдром в педиатрии. Детская ревматология. 1995;(1):67-72 [Nasonov EL, Ryabova TV, Shpitonkova OV, Aleksandrova EN. Antiphospholipid syndrome in pediatrics. *Detskaya Revmatologiya*. 1995;(1):67-72 (In Russ.)].
42. Решетняк ТМ, Алекберова ЗС, Кошелева НМ и др. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке: оценка диагностических и классификационных критериев. Клиническая медицина. 1996;(6):39-41 [Reshetnyak TM, Alekberova ZS, Kosheleva NM, et al. Antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: diagnostic evaluation and classification criteria. *Klinicheskaya Meditsina*. 1996;(6):39-41 (In Russ.)].
43. Henkin Y, Como JA, Oberman A. Secondary dyslipidemia. Inadvertent effects of drugs in clinical practice. *JAMA*. 1992;267:961-8. doi: 10.1001/jama.1992.03480070077035
44. Ilowite NT, Samuel P, Ginzler E, Jacobson MS. Dyslipoproteinemia in paediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1988;31:859-63. doi: 10.1002/art.1780310706
45. Lahita RG, Rivkin E, Cavanagh I, Romano P. Low levels of total cholesterol, high-density lipoprotein, and apolipoprotein a1 in association with anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1993;11:1566-74. doi: 10.1002/art.1780361111
46. Попкова ТВ, Насонов ЕЛ, Ефремов ЕЕ и др. Антитела к окисленным липопротеидам низкой плотности при системной красной волчанке: связь с антителами к фосфолипидам. Клиническая медицина. 1997;(9):49-52 [Popkova TV, Nasonov EL, Efremov EE, et al. Antibodies against oxidized LDL in systemic lupus erythematosus: association with antibodies to phospholipids. *Klinicheskaya Meditsina*. 1997;(9):49-52 (In Russ.)].
47. Алекберова ЗС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ и др. Липидно-белковые показатели системы транспорта холестерина при системной красной волчанке. Терапевтический архив. 1999;71:35-7 [Alekberova ZS, Popkova TV, Nasonov EL, et al. Lipid-protein indicators cholesterol transport system in systemic lupus erythematosus. *Terapevticheskii arkhiv*. 1999;71:35-7 (In Russ.)].
48. Попкова ТВ, Алекберова ЗС, Решетняк ТМ и др. Липид-белковые показатели системы транспорта холестерина крови у больных системной красной волчанкой в зависимости от антифосфолипидного синдрома. Научно-практическая ревматология. 2001;39(5):12-8 [Popkova TV, Alekberova ZS, Reshetniak TM, et al. Lipid-protein systems of transportation of blood ciolesterol in patients with systemic lupus erythematosus depending antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2001;39(5):12-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2001-465
49. Попкова ТВ, Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ и др. Факторы риска кардиоваскулярных нарушений и атеросклероза при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2004;42(4):10-4 [Popkova TV, Alekberova ZS, Aleksandrova EN, et al. Cardiovascular disturbances and atherosclerosis risk factore in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):10-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-795
50. Алекберова ЗС, Герасимова ЕГ, Собенин ИА. Атерогенный эффект сыворотки крови больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2003;41(3):21-3 [Alekberova ZS, Gerasimova EV, Sobenin IA. Atherogenic effect of systemic lupus erythematosus pts blood serum. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(3):21-3 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-1354
51. Герасимова ЕВ, Алекберова ЗС, Попкова ТВ, Собенин ИА. Атерогенные холестеринсодержащие циркулирующие иммунные комплексы – один из компонентов сыворотки крови СКВ. Клиническая медицина. 2003;(9):39-41 [Gerasimova EV, Alekberova ZS, Popkova TV, Sobenin IA. Atherogenic cholesterol-containing circulating immune complexes – one of the SLE serum components of blood. *Klinicheskaya Meditsina*. 2003;(9):39-41 (In Russ.)].

52. Алекберова ЗС, Мач ЭС, Герасимова ЕВ и др. Состояние периферических артерий у больных системной красной волчанкой. Клиническая медицина. 2004;(4):46-9 [Alekberova ZS, Mach ES, Gerasimova EV, et al. Status of peripheral arteries in patients with systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya Meditsina*. 2004;(4):46-9 (In Russ.)].
53. Панафидина ТА, Попкова ТВ, Алекберова ЗС и др. Значение факторов риска и С-реактивного белка в развитии атеросклероза у женщин с системной красной волчанкой. Клиническая медицина. 2006;(10):49-54 [Panafidina TA, Popkova TV, Alekberova ZS, et al. The value of the risk factors and C-reactive protein in the development of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya Meditsina*. 2006;(10):49-54 (In Russ.)].
54. Решетняк ТМ, Тихонова ТЛ, Коваленко ТФ и др. Мутации G1691 в гене V фактора (Leiden), G20210A в гене протромбина и C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. 2002;(прил.1):105-6 [Reshetnyak TM, Tikhonova TL, Kovalenko TF, et al. G1691 Mutations in the gene factor V (Leiden), G20210A in prothrombin gene and C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Tromby, Krovotochivost' i Bolezni Sosudov*. 2002;(Suppl.1):105-6 (In Russ.)].
55. Тихонова ТЛ, Патрушев ЛИ, Стукачева ЕА и др. Распространенность мутаций в генах фактора V (G1691A, Leiden), протромбина (G20210A) и метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) при антифосфолипидном синдроме. В кн.: Материалы II Российской конференции молодых ученых: «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины». Москва; 2001. Т. II. С.163 [Tikhonova TL, Patrushev LI, Stukacheva EA, et al. The prevalence of mutations in the genes of the factor V (G1691A, Leiden), prothrombin (G20210A) and methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) in antiphospholipid syndrome. In.: *Materialy II Rossiiskoi konferentsii molodykh uchenykh: «Fundamental'nye nauki i progress klinicheskoi meditsiny»* [Materials of II Russian conference of young scientists: «Basic Science and progress of clinical medicine»]. Moscow; 2001. Vol. II. P.163].
56. Решетняк ТМ, Патрушев ЛИ, Тихонова ТЛ и др. Мутация в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Терапевтический архив. 2002;(5):28-32 [Reshetnyak TM, Patrushev LI, Tikhonova TL, et al. A mutation in the gene for 5,10-methylenetetrahydrofolate in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2002;(5):28-32 (In Russ.)].
57. Решетняк ТМ, Забек Я, Алекберова ЗС и др. Разновидности антифосфолипидных антител у больных системной красной волчанкой и первичным антифосфолипидным синдромом. Научно-практическая ревматология. 2005;43(5):11-8 [Reshetnyak TM, Zabek J, Alekberova ZS, et al. Antiphospholipide antibodies subtypes in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(5):11-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-34
58. Решетняк ТМ, Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ и др. Антитела к β_2-гликопротеину I – новый тип антифосфолипидных антител. Клиническая медицина. 1998;(3):36-40 [Reshetnyak TM, Alekberova ZS, Nasonov EL, et al. Antibodies to β_2-Glycoprotein I new type of antiphospholipid antibodies. *Klinicheskaya Meditsina*. 1998;(3):36-40 (In Russ.)].
59. Александрова ЕН, Новиков АА, Решетняк ТМ и др. Антитела к β_2 гликопротеину 1 и антитела к кардиолипину при антифосфолипидном синдроме: анализ чувствительности и специфичности. Клиническая медицина. 2003;(9):25-31 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Reshetnyak TM, et al. Antibodies to beta2glycoprotein 1 and antibodies to kardiolipin-upri antiphospholipid syndrome: analysis of sensitivity and specificity. *Klinicheskaya Meditsina*. 2003;(9):25-31 (In Russ.)].
60. Раденска-Лоповок СТ, Решетняк ТМ. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. Архив патологии. 2002;64(1):54-7. [Radenska-Lopovok SG, Reshetnyak TM. Vascular pathology in antiphospholipid syndrome. *Arkhiv Patologii*. 2002;64(1):54-7 (In Russ.)].
61. Александрова ЕН, Новиков АА, Решетняк ТМ и др. Растворимые молекулы адгезии при антифосфолипидном синдроме, связанном с системной красной волчанкой, и первичным антифосфолипидным синдроме. Терапевтический архив. 2002;74(5):23-7 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Reshetnyak TM, et al. Soluble adhesion molecules in antiphospholipid syndrome associated with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2002;74(5):23-7 (In Russ.)].
62. Широкова ИЕ, Лисицына ТА, Решетняк ТМ Гипергомоцистеинемия при системной красной волчанке: описание двух случаев. Научно-практическая ревматология. 2003;41(3):68-73 [Shirokova IE, Lisitsina TA, Reshetnyak TM. Hyperhomocysteinemaia in systemic lupus erythematosus: reports of two cases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(3):68-73. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-1365.
63. Широкова ИЕ, Решетняк ТМ. Гипергомоцистеинемия как дополнительный фактор риска тромбозов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Научно-практическая ревматология. 2003;41(4):39-43 [Shirokova IE, Reshelnyak TM. Hyperhomocysteinemia – an additional risk factor of thrombosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(4):39-43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-1331
64. Дорошкевич ИА, Раденска-Лоповок СГ, Каратеев АЕ и др. Клинико-эндоскопическое состояние слизистой оболочки желудка при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Научно-практическая ревматология. 2004;42(3):23-6 [Doroshkevich IA, Radenska-Lopovok SG, Karateev AE, et al. Clinical and endoscopic assessment of gastric state in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(3):23-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1473
65. Кондратьева ЛВ, Решетняк ТМ. Аспирин в терапии антифосфолипидного синдрома. Научно-практическая ревматология. 2005;43(4):69-75 [Kondratjeva LV, Reshetnyak TM. Aspirin in antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(4):69-75 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-621
66. Решетняк ТМ, Широкова ИЕ, Кондратьева ЛВ и др. Варфарин в комплексной терапии антифосфолипидного синдрома: предварительные результаты. Научно-практическая ревматология. 2003;41(3):37-41 [Reshetnyak TM, Shirokova IE, Kondrat'eva LV, et al. Varfarin in the complex treatment of antiphospholipid syndrome: preliminary results. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(3):37-41 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-1358
67. Решетняк ТМ, Кондратьева ЛВ, Штивельбанд ИБ, Насонов ЕЛ. Варфарин в терапии антифосфолипидного синдрома. Современная ревматология. 2008;2(2):20-31 [Reshetnyak TM, Kondrat'eva LV, Shtivel'band IB, Nasonov EL. Warfarin therapy in antiphospholipid syndrome. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2008;2(2):20-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2008-469

68. Решетняк ТМ, Кондратьева ЛВ, Патрушева НЛ, Патрушев ЛИ. Варфарин при лечении антифосфолипидного синдрома. Терапевтический архив. 2007;79(5):47-54 [Reshetnyak TM, Kondratyeva LV, Patrusheva NL, Patrushev LI. Varfarin in the treatment of antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2007;79(5):47-54 (In Russ.)].
69. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Высокочувствительные методы определения С-реактивного белка (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2004;(11):16-8 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Highly sensitive methods for the determination of C-reactive protein (review). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2004;(11):16-8 (In Russ.)].
70. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Растворимый лиганд CD40 при аутоиммунных заболеваниях и атеросклерозе. Терапевтический архив. 2005;(12):91-5 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Soluble CD40 ligand in autoimmune diseases and atherosclerosis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2005;(12):91-5 (In Russ.)].
71. Александрова ЕН, Новиков АА, Попкова ТВ и др. Растворимый лиганд CD40 при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Терапевтический архив. 2006;(6):35-9 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Popkova TV, et al. Soluble CD40 ligand in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;(6):35-9 (In Russ.)].
72. Панафидина ТА, Попкова ТВ, Алекберова ЗС и др. Интерлейкин-18 при системной красной волчанке: связь с клиническим проявлением заболевания и атеросклеротическим поражением сосудов. Терапевтический архив. 2008;(5):37-41 [Panafidina TA, Popkova TV, Alekberova ZS, et al. Interleukin-18 in systemic lupus erythematosus: association with clinical manifestation of the disease and atherosclerotic vascular disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2008;(5):37-41 (In Russ.)].
73. Середавкина НВ, Решетняк ТМ, Александрова ЕН и др. Маркеры воспаления у больных антифосфолипидным синдромом с кардиоваскулярной патологией. Научно-практическая ревматология. 2010;48(5):37-43 [Seredavkina NV, Reshetnyak TM, Aleksandrova EN, et al. Markers of inflammation in patients with antiphospholipid syndrome and cardiovascular pathology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(5):37-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-729
74. Jimenez S, Garcia-Criado MA, Tassies D, et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(6):756-61. doi: 10.1093/rheumatology/keh581
75. Farzaneh-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3918-25. doi: 10.1002/art.22265
76. Решетняк ТМ, Штивельбанд ИБ. Антифосфолипидный синдром у больных старше 45 лет. Клиническая геронтология. 2002;(3):4-9 [Reshetnyak TM, Shtivel'band IB. Antiphospholipid syndrome in patients older than 45 years. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 2002;(3):4-9 (In Russ.)].
77. Решетняк ТМ, Котельникова ГН, Калашникова ЛА и др. Клинико-иммунологические проявления первичного и вторичного антифосфолипидного синдрома. Научно-практическая ревматология. 2004;42(4):15-23 [Reshetnvak TM, Kotelnikova TN, Kalashnikova LA, et al. Clinical and immunological features of primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):15-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-796
78. Штивельбанд ИБ, Александрова ЕН, Решетняк ТМ. Оценка классификационных диагностических критериев антифосфолипидного синдрома 2006 г. V Съезд ревматологов России: Тезисы. Научно-практическая ревматология. 2009;47(Прил. 3):132 [Shtivel'band IB, Aleksandrova EN, Reshetnyak TM. The rating classification of diagnostic criteria of antiphospholipid syndrome 2006. V Congress of Rheumatologists of Russia: Abstracts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(Suppl. 3):132 (In Russ.)].
79. Решетняк ТМ, Острякова ЕВ, Патрушева НЛ и др. Полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена типа 1 и тромбозы у больных антифосфолипидным синдромом. Терапевтический архив. 2013;(1):76-84 [Reshetnyak TM, Ostryakova EV, Patrusheva NL, et al. Gene polymorphism of plasminogen activator inhibitor type 1 and thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;(1):76-84 (In Russ.)].
80. Aisina RB, Mukhametova LI, Ostryakova EV, et al. Polymorphism of the plasminogen activator inhibitor type 1 gene, plasminogen level and thromboses in patients with the antiphospholipid syndrome. *Biochemistry (Moscow)*. Supplement Series B: Biomedical Chemistry. 2013;7(1):1-15.
81. Острякова ЕВ, Мухаметова ЛИ, Гулин ДА и др. Компоненты фибринолиза при антифосфолипидном синдроме. Общая реаниматология. 2011;7(2):78 [Ostryakova EV, Mukhametova LI, Gulin DA, et al. Fibrinolysis components in antiphospholipid syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011;7(2):78 (In Russ.)].
82. Решетняк ТМ, Фомичева ОА, Кондратьева ЛВ и др. Кардиоваскулярная патология и полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена 1 у больной системной красной волчанкой (описание случая). Тромбоз, гемостаз и реология. 2011;(3):29-35 [Reshetnyak TM, Fomicheva OA, Kondrat'eva LV, et al. Cardiovascular pathology and gene polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1 in patients with systemic lupus erythematosus (case report). *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2011;(3):29-35 (In Russ.)].
83. Острякова ЕВ, Патрушева НЛ, Алексанкин ЛП и др. Гомозиготная мутация в гене ингибитора активатора плазминогена 1 у пациентов с антифосфолипидным синдромом. Описание случаев. Научно-практическая ревматология. 2011;49(5):83-8 [Ostryakova EV, Patrusheva NL, Aleksankin AP, et al. Homozygous mutation in the gene for plasminogen activator inhibitor 1 in patients with antiphospholipid syndrome. Description of cases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):83-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1465

Биоаналоги в ревматологии

Насонов Е.Л.[1, 2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
[1]115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [2]8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; **nasonov@irramn.ru**

Contact: Evgeny Nasonov; **nasonov@irramn.ru**

Поступила 31.10.16

Одно из наиболее ярких достижений фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) и других иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) человека конца XX в. связано с разработкой принципиально новой группы лекарственных средств, которые получили название «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП). Однако внедрение инновационных ГИБП в клиническую практику не только позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами ИВЗ, но и привело к кардинальному удорожанию лечения. Прогресс в разработке биоаналогов (biosimilars) ГИБП связан со многими факторами, в том числе с окончанием срока действия патентов на многие оригинальные ГИБП, такие как инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, ритуксимаб. За последние 5 лет было разработано и продолжает разрабатываться большое число биоаналогов ГИБП. Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency – EMA), Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) разработали регуляторные основы, общие требования к производству и характеристике биоаналогов. В Федеральном законе от 22 декабря 2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"» биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог) определяется как биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения. В обзоре представлены современные данные, касающиеся требований к биоаналогам ГИБП, применяемым для лечения ИВЗ, их взаимозаменяемости и перспектив применения в клинической практике. Особое внимание уделяется биоаналогу химерных моноклональных антител к фактору некроза опухоли α инфликсимаба – препарату Фламмэгис (Flammegis; Egis Pharmaceuticals, Венгрия), который зарегистрирован в России для лечения РА, анкилозирующего спондилита и других ИВЗ, а также биоаналогу химерных моноклональных антител к В-лимфоцитам ритуксимаба – препарату Ацеллбия, III фаза клинических испытаний которого завешается. Сформулированы предварительные положения и рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», касающиеся места биоаналогов в ревматологии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; биоаналоги.
Для ссылки: Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-640.

BIOSIMILARS IN RHEUMATOLOGY

Nasonov E.L.[1, 2]

One of the most striking achievements in the pharmacotherapy of rheumatoid arthritis (RA) and other human immunoinflammatory diseases (IIDs) late in the 20th century is associated with the design of a fundamentally new group of medications that received the name biological agents (BAs). However, the introduction of innovative BAs into clinical practice not only could enhance the efficiency of therapy and improve prognosis in patients with the most severe forms of IIDs, but has also led to a dramatic increase in the cost of treatment. Progress in the design of biosimilars is related to many factors, including expiry of the term of patents for many brand-name BAs, such as infliximab, adalimumab, etanercept, and rituximab. Over the last 5 years, a large number of biosimilars have been designed and their design is being continued. The European Medicines Agency, the World Health Organization, and the U.S. Food and Drug Administration have developed a regulatory framework and general requirements for the manufacture and characteristics of biosimilars. Federal Law No. 429-FZ «On Amendments to the Federal Law "On Circulation of Medicines"» dated December 22, 2014 defines a biosimilar drug as a biological medicine product that is similar to the parameters of quality, efficiency, and safety with the reference biologic drug in the same formulation, and the same route of administration. The review presents an update on the requirements for biosimilars used to treat IIDs, their interchangeability and promises in further clinical application. Particular emphasis is laid on the chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor-α infliximab biosimilar Flammegis (Egis Pharmaceuticals, Hungary), that has been registered in Russia for the treatment of RA, ankylosing spondylitis and other IIDs, as well as the chimeric monoclonal antibodies to B-lymphocytes rituximab biosimilar Acellbia in a phase III clinical trial that is in the closing stage. Preliminary provisions and recommendations of the All-Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia» concerning the place of biosimilars in rheumatology are formulated.

Key words: rheumatoid arthritis; biological agents; biosimilars.
For reference: Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):628-640 (In Russ.).
doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-628-640

Одно из важных достижений фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) и других иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) человека конца XX в. связано с разработкой принципиально новой группы лекарственных средств, которые получили название генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1–3] (табл. 1). Прогресс в изучении иммунопатологии ревматических болезней позволил идентифицировать наиболее важные «мишени» для терапии ГИБП – «провоспалительные» цитокины и некоторые мембранные молекулы иммунокомпетентных клеток (так называемые «иммунные контрольные точки» – immunee check points), играющие фундаментальную роль в иммунопатогенезе ИВЗ [4]. Благодаря достижениям молекулярной биологии и биотехнологии была

Таблица 1 Общая характеристика ГИБП, применяемых для лечения ИВЗ

Препарат	Характеристика	Механизм действия	Путь введения	Другие зарегистрированные показания
		Ингибиторы ФНОα		
Инфликсимаб (ИНФ)	Химерные мАТ к ФНОα	Ингибиция связывания ФНО с рецептором	В/в	РА, БК, ЯК, АС, ПсА, бляшечный псориаз
Адалимумаб (АДА)	Человеческие мАТ к ФНОα	То же	П/к	РА, БК, ЯК, АС, ПсА, ЮИА, бляшечный псориаз
Голимумаб (ГЛМ)	То же	« «	П/к	РА, АС, ПсА
Цертолизумаба пэгол (ЦЗП)	Пэгилированный Fab' фрагмент гуманизированных мАТ к ФНОα	« «	П/к	РА, БК
Этанерцепт (ЭТЦ)	Гибридный человеческий ФНО-рецептор типа 2, соединенный с Fc-фрагментом IgG человека	« «	П/к	РА, ЮИА, ПсА
		ГИБП с другим механизмом действия		
Абатацепт (АБЦ)	Гибридный внеклеточный домен CTLA-4 человека, соединенный с CH2- и CH3-доменами IgG1	Ингибиция костимуляции Т-клеток	В/в и п/к	РА, ЮИА
Тоцилизумаб (ТЦЗ)	Гуманизированные мАТ к ИЛ6Р	Блокирование сигнализации ИЛ6-рецепторов	В/в и п/к	РА, полиартикулярный и системный ЮИА
Ритуксимаб (РТМ)	Химерные мАТ к CD20-антигену В-клеток	Истощение (деплеция) В-клеток	В/в	РА, АНЦА-ассоциированный васкулит

Примечание. ФНОα – фактор некроза опухоли α, РА – ревматоидный артрит, АС – анкилозирующий спондилит, ПсА – псориатический артрит, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит, мАТ – моноклональные антитела, ИЛ – интерлейкин; в/в – внутривенно, п/к – подкожно.

решена проблема широкомасштабного производства мАТ и рекомбинантных белков, безопасных при введении в организм человека.

Следует, однако, подчеркнуть, что внедрение инновационных ГИБП в клиническую практику не только позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами ИВЗ, но и привело к кардинальному удорожанию лечения [5]. Например, уровень продаж оригинальных ГИБП (по всем показаниям, включая ревматологические) в 2016 г. превысил 200 млрд долларов США. Поскольку, по данным эпидемиологических исследований, существует прямая связь между применением ГИБП при РА и показателем валового национального продукта на душу населения [6, 7], очевидно, что снижение стоимости лечения эффективными, но дорогостоящими ГИБП, а следовательно, увеличение доступности инновационной терапии для пациентов, живущих в странах с ограниченными экономическими ресурсами, является одной из приоритетных задач здравоохранения всех стран мира.

Огромный интерес к разработке биоаналогов (biosimilars) ГИБП, наблюдающийся в последние годы, связан со многими факторами [8–11], в том числе с окончанием срока действия патентов для многих оригинальных ГИБП (табл. 2). Не удивительно, что за последние 5 лет многие крупные биотехнологические компании включились в разработку биоаналогов ГИБП (табл. 3). По предварительным оценкам, внедрение в клиническую практику биоаналогов ГИБП позволит сэкономить в промежутке между 2007 и 2020 гг. в Европе 11,8–33,4 млрд евро и за период с 2014 по 2024 г. 44,2 млрд долларов США [12, 13]. Однако, согласно опросу, проведенному в разных странах мира, только половина врачей-ревматологов осведомлены о базовых отличиях биоаналогов от оригинальных ГИБП и «дженериков» лекарственных препаратов [14].

В 2005 г. Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency – EMA) [15], а в 2009 г. – Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработали директивы, в которых были обобщены требования к производству и характеристике биоаналогов [16]. Дефиниции понятия «биоаналог», сформулированные наиболее авторитетными регуляторными органами в разных странах мира, суммированы в табл. 4 [16–18].

В Федеральном законе от 22 декабря 2014 г. №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"» даются следующие определения биотехнологических лекарственных препаратов (оригинальных ГИБП) и биоаналогов [19]. «Биотехнологические лекарственные препараты – лекарственные препараты, производство которых осуществляется с использованием биотехнологических процессов и методов (в том числе ДНК-рекомбинантной технологии, технологии контролируемой экспрессии генов, кодирующих биологически активные белки в прокариотах и эукариотах, включая измененные клетки млекопитающих), гибридомного метода производства моноклональных антител» (п. 7.1). «Биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоана-

Таблица 2 Патентная защита оригинальных ГИБП

ГИБП	Патентная защита, год окончания действия патентов	
	Европа	Америка
ТЦЗ (Актемра)	2017	2022
ЦЗП (Цимзия)	2021	2024
ЭТЦ (Энбрел)	2015	2028
АДА (Хумира)	2018	2016
АБЦ (Оренсия)	2017	2018
ИНФ (Ремикейд)	2015	2018
РТМ (Мабтера)	2013	2016
ГЛМ (Симпони)	2024	2024
УСТ (Стелара)	2024	2023

Примечание. УСТ – устекикумаб.

Таблица 3 Биоаналоги, разрабатываемые для лечения ревматических заболеваний

Биоаналоги	Показания	Статус	Фармакологические компании
ЭТЦ (GP2015)	РА, ПсА, АС, неаксиальный АС	Представлена лицензия. Лонч в 2017 г.	Sandoz, Novartis
ЭТЦ (SB4)	РА, ЮИА, ПсА, АС	Представлен пре-регистрационный файл в EMA. Лонч в 2016 г.	Biogen, Samsung Bioepsis
ЭТЦ (CHS-0214)	РА	РПКИ фазы III. Окончание в мае 2016 г.	Baxter, Coherus Biosciences
РТМ (ABP 798)	РА	РПКИ фазы III. UK Лонч в 2017 г.	Amgen
РТМ (BI695500)	РА	РПКИ фазы III. Лонч в 2017 г.	Boehringer Ingelheim
РТМ (CTP10)	РА	РПКИ фазы I и фазы III. Лонч в 2018 г.	Sandoz, Celltrion
РТМ (MK8808)	РА	РНКИ фазы I. Лонч в 2017 г.	Merck Sharp & Dohme, Akebia
АДА (ABP 501)	РА	РНКИ фазы III. Лонч в 2018 г.	Amgen
АДА (BI-695501)	РА	РПКИ фазы III. Лонч в 2018 г.	Boehringer Ingelheim
АДА (CHS-1420)	РА	РПКИ фазы I. Лонч в 2018 г.	Coherus Biosciences
АДА (M923)	РА	РПКИ фазы III. Лонч в 2018 г.	Baxter
АДА (PF- 06410293)	РА	РПКИ фазы III. Лонч в 2018 г.	Pfizer
АДА (SB5)	РА	РПКИ фазы III. Лонч в 2017 г.	Samsung Bioepsis

лог) – биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения» (п. 12.2). «Референтный лекарственный препарат – лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями части 3 статьи 18 настоящего Федерального закона, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата» (п. 11). «Терапевтическая эквивалентность – достижение клинически сопоставимого терапевтического эффекта при применении лекарственных препаратов для медицинского применения для одной и той же группы больных по одним и тем же показаниям к применению» (п. 12.1).

Напомним, что лекарственные препараты, определяемые как «дженерики», представляют собой небольшие химически синтезированные неорганические молекулы, которые содержат тот же самый активный ингредиент, что и оригинальные препараты. Биоаналоги часто рассматриваются как дженерики ГИБП. Однако, учитывая их большую молекулярную массу, сложность структуры и применение трудоемких биотехнологических методов для их производства, практически невозможно создать биоаналог, идентичный оригинальному ГИБП (табл. 5). Согласно директивным документам EMA и FDA, биоаналоги ГИБП должны иметь идентичную аминокислотную последовательность с оригинальным препаратом [20, 21], что, однако, не гарантирует отсутствие определенных различий в отношении их фармакологических и клинических характеристик. В процессе производства создаются предпосылки для существенной вариабельности структуры биопрепаратов на стадии трансляции (первичная аминокислотная последовательность, модификация аминокислот) и посттрансляционной стадии (дополнительная модификация аминокислот, структурные изменения высокого порядка, связанные со «складчатостью» молекулы белка и взаимодействием белков друг с другом). Это может быть связано с типом клеток (млекопитающие, бактерии, дрожжи), векторов (молекула нуклеиновой кислоты, передающая генетический материал другой клетке), используемых для производства белка, методов очистки и хранения биопрепаратов.

Процесс оценки качества биоаналогов очень сложный и включает изучение первичной, вторичной, третичной и четвертичной структур белка, посттрансляционные модификации и функциональную активность [20–23]. Примечательно, что аналитические характеристики оригинальных ГИБП также могут с течением времени существенно меняться в процессе их производства (рис. 1). Это

Таблица 4 Биоаналоги ГИБП (биосимиляры): определения

Страна/регион	Терминология	Определение
Европа (EMA)	Биосимиляр (или сходный биологический медицинский продукт)	Биологический медицинский продукт, содержащий «версию» активной субстанции, уже авторизованную в оригинальном биологическом медицинском продукте («референтном» медицинском продукте). Биосимиляр должен быть сходен с «референтным» медицинским продуктом в отношении качества, структуры, биологической активности, безопасности и эффективности, которая доказана в процессе всесторонних сравнительных исследований
США (FDA)	Биосимиляр	Биологический продукт, который имеет высокую степень сходства с «референтным» продуктом, несмотря на небольшие различия в отношении клинически не активных компонентов и отсутствие клинически значимых различий между биологическим продуктом и «референтным» продуктом в отношении безопасности, чистоты и эффективности
ВОЗ	Сходный биотерапевтический продукт	Биотерапевтический продукт, сходный по качеству, безопасности и эффективности с уже лицензированным «референтным» биотерапевтическим продуктом

Примечание. FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

Таблица 5 Требования, предъявляемые к дженерикам и биоаналогам

Параметры	Дженерики (химические препараты)	Биоаналоги (ГИБП)
Источник	Химический синтез	Живые организмы (дрожжи, бактерии, клетки животных или растений)
Активные фармацевтические ингредиенты	Идентичны оригинальному препарату	Сходная с референтным препаратом аминокислотная последовательность. Сходство в отношении посттрансляционной модификации с референтным препаратом
Характеристика		Прямая (head-to-head) сравнительная характеристика с референтным препаратом с использованием адекватных методов
Исследования *in vitro*	Не требуются	Прямая (head-to-head) сравнительная характеристика с референтным препаратом: • методы рецепторного связывания • методы пролиферации клеток • методы потенции клеток
Исследования на лабораторных животных (мелкие животные, приматы)	Не требуются	Сравнение фармакокинетики/фармакодинамики при необходимости. Токсичность (токсикокинетика, системное введение, локальная переносимость, иммуногенность)
Клинические (фаза I)	Сравнение фармакокинетики у здоровых добровольцев	Сравнение фармакокинетики/фармакодинамики у здоровых добровольцев или пациентов
Клинические (фаза III)	Обычно не требуются	Сравнительные клинические исследования с референтным препаратом: одно (одинаковый механизм действия) или несколько (при возможности различий в механизмах действия)
Фармаконадзор	Обычно не требуется (зависит от типа препарата)	Требуется (такой же, как и у референтного препарата); могут быть дополнения в рамках открытой фазы исследований
Постмаркетинговое исследование	Обычно не требуется	Требуется (поздние НР, иммуногенность)
Педиатрия	Обычно не требуется	В США – контролируется FDA В Европе – EMA не требуется

Примечание. НР – нежелательные реакции.

может быть обусловлено различными объективными факторами, в том числе масштабированием производства, оптимизацией процесса очистки белка и многими другими причинами [24]. Поэтому требования, касающиеся контроля аналитических свойств (чистота, иммуногенность и др.), предъявляемые к производству биоаналогов, в определенной степени касаются и оригинальных ГИБП [25]. Для характеристики биоаналогов рекомендуется использовать ряд сложных методов, направленных на оценку аналитической (структура/функция) схожести, токсичности у животных, фармакокинетических и фармакодинамических параметров у здоровых добровольцев (или пациентов) и, наконец, клинической эффективности, безопасности и иммуногенности при соответствующих заболеваниях по сравнению с оригинальными ГИБП [22, 23]. В отличие от оригинальных ГИБП, для регистрации которых требуются широкомасштабные двойные слепые рандомизированные плацебоконтролируемые исследования (РПКИ) I, II и III фаз, программа клинических исследований биоаналогов более ограниченна, что во многом определяет и более низкую стоимость этих препаратов. Цель этих исследований заключается не в доказательстве эффективности биоаналогов, которая уже доказана в процессе изучения оригинальных ГИБП, а их биоэквивалентности оригинальным ГИБП, т. е. в отсутствии значимых различий фармакокинетики, безопасности и эффективности. Для этого используются так называемые non-inferiority протоколы, ставящие целью доказать, что эффективность/безопасность/переносимость биоаналога не ниже, чем оригинального ГИБП [19, 21–23].

Следует обратить внимание и на принципиальные отличия биоаналогов от ГИБП, которые определяются как «биокопии» (biocopies), «биомимики» (biomimics) и т. п. Они производятся в ряде стран третьего мира и не соответствуют строгим критериям производства и регистрации биоаналогов [26]. Ряд этих препаратов, включая «биокопии» ЭТЦ, такие как Etanar (Shanghai Co, Китай), Infinitan (Probiomed, Мексика), РТМ – Kikuzumab (Probiomed, Мексика) и некоторые другие в процессе применения в клинической практике продемонстрировали очень высокий уровень НР, по сравнению с оригинальными ГИБП, и подавляющее большинство из них уже отозвано с рынков соответствующих стран. Эти данные убедительно свидетельствуют о необходимости строгого регуляторного контроля за производством и регистрацией биоаналогов.

Специального обсуждения заслуживают проблемы «переключения» (switching), «замещения» (substitution) и «взаимозаменяемости» (interchangeability) оригинального ГИБП и его биоаналога (рис. 2), для которых существуют как важные научный и медицинский аспекты, так и законодательная и финансовая базы. Под термином «переключение» подразумевают назначение одного оригинального ГИБП вместо другого оригинального ГИБП или биоаналога взамен оригинального ГИБП. Возможность «переключения» с оригинального ГИБП на его биоаналог без снижения эффективности и частоты развития НР входит

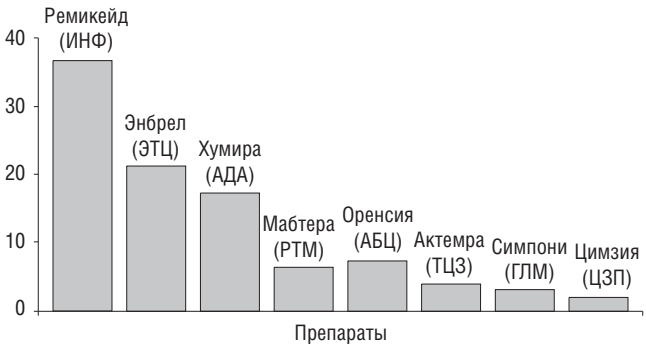


Рис. 1. Изменения процесса производства ГИБП, применяемых для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний

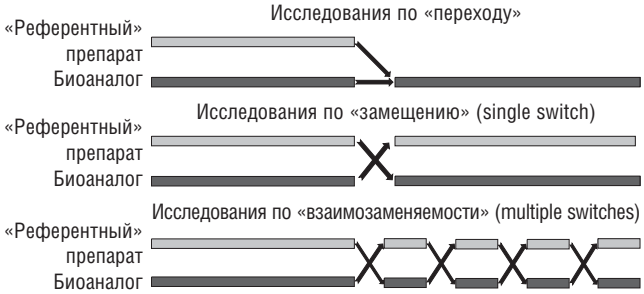


Рис. 2. План сравнительных исследований «референтных» препаратов ГИБП и их биоаналогов

в программы клинических испытаний биоаналогов ГИБП. Сложнее обстоит дело с проблемами «замещения» (substitution) и «взаимозаменяемости» (interchangeability) оригинального ГИБП и его биоаналога. Суть «замещения» заключается в возможности чередования (interchange) оригинального ГИБП и его биоаналога без информирования врача или медицинской организации, на усмотрение поставщика лекарственного препарата. Под «взаимозаменяемостью» подразумевают, что биоаналог у каждого больного должен вызывать точно такое же в отношении эффективности и безопасности действие, как и оригинальный (референтный) ГИБП, при повторных, перемежающихся введениях или «переключении» с одного препарата на другой [19, 27].

Следует обратить внимание на различия в законодательной базе, касающиеся взаимозаменяемости оригинальных ГИБП и их биоаналогов в США и Европе. Если в США (это положение одобрено FDA) включение биоаналога в перечень «взаимозаменяемых» лекарственных препаратов на федеральном уровне позволяет заменять оригинальный ГИБП биоаналогом без участия «поставщика медицинских услуг» (врача или медицинской организации), то EMA оставляет это право на усмотрение регуляторных органов каждой конкретной страны [28] (табл. 6). Однако в настоящее время в США ни один биоаналог ГИБП не получил право на «взаимозаменяемость». Действительно, доказательство «взаимозаменяемости» оригинального ГИБП и его биоаналога требует проведения специально спланированных исследований, суть которых заключается в многочисленных «переключениях» с оригинального ГИБП на его биоаналог и наоборот. Однако проведение таких исследований затруднено как с точки зрения набора пациентов, так и по соображениям медицинской этики. Поэтому следует поддержать позицию Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR), согласно которой «повторное переключение с одного препарата на другой несет очень много неопределенностей» и его следует избегать до получения убедительных клинических данных о безопасности для пациентов [29]. Сходной позиции придерживается большинство европейских ассоциаций ревматологов и пациентских организаций, которые выступают против автоматической замены оригинального ГИБП на его биоаналог [30].

Учитывая ограниченность регистрационных клинических испытаний биоаналогов ГИБП, фармаконадзор (pharmacovigilance) – важнейший компонент успешного внедрения этих препаратов в клиническую практику [22, 23]. В его организации должны активно участвовать профессиональные ассоциации ревматологов в рамках национальных регистров. Этот подход уже используется в таких крупных регистрах, как ARTIS (Швеция), BSRBR (Великобритания), CORRONA (США), RABBIT (Германия), SCQM (Швейцария), VARA (США).

Для того чтобы избежать путаницы при оценке эффективности и безопасности оригинальных ГИБП или их биоаналогов, Европейская комиссия подготовила директиву, согласно которой «для уверенности в ясной идентификации биологических медицинских продуктов» следует указывать их торговую марку (brand name) [30], что в равной степени относится и к биоаналогам ГИБП. Очевидно, что указание только международного непатентованного названия (International Non-proprietary Names – INN) для биоаналогов является недостаточным и делает невозможным пострегистрационный фармаконадзор в отношении этих лекарственных средств.

В целом, регуляторные органы положительно относятся к расширению (экстраполяции) показаний для использования биоаналогов в случае, «если референтный лекарственный препарат действует за счет тех же самых механизмов при каждом заболевании» [31]. Согласно позиции FDA, «данные клинических исследований биоаналогов при одном заболевании могут использоваться в качестве поддержки при получении разрешения на применение биоаналога по другим показаниям, для которого лицензирован оригинальный ГИБП» [32]. В то же время, по другим рекомендациям, для регистрации биоаналога ГИБП по новым показаниям необходимо проведение не менее двух РПКИ при каждом заболевании. Обоснованием этого является тот факт, что в основе ИВЗ лежат различные патогенетические механизмы, а преобладающие «точки приложения» ГИБП при разных заболеваниях могут существенно различаться. Кроме того, эффективность и безопасность ГИБП могут зависеть от режима дозирования, путей введения, сопутствующей терапии. Примером может слу-

Таблица 6 Позиция регуляторных органов о взаимозаменяемости референтных (оригинальных) ГИБП и их биоаналогов [28]

Регуляторные органы	Взаимозаменяемость	Замещение
Европа (EMA)	Решение за регуляторными органами каждой страны	Не разрешено на уровне фармаколога, решение остается за лечащим врачом
Финляндия (Fimea)	Разрешено под надзором работника здравоохранения	Нет комментариев
Португалия (Infarmed)	То же	« «
Голландия (MEB)	« «	« «
Франция (ANSM)	Нет рекомендаций	Разрешено в начале лечения и только на основании решения лечащего врача, если он не написал на рецепте «незаменимое»
Австралия (PBAC)	Разрешено	Разрешено
Италия (AIFA)	Разрешено под надзором работника здравоохранения	Не рекомендуется

жить расширение показаний для применения СТ-Р13 – биоаналога ИНФ – с ревматологических (РА, АС, ПсА) на гастроэнтерологические (воспалительные заболевания кишечника – ВЗК) [33–36]. Дерматологи могут согласиться с применением этого препарата при псориазе, если его эффективность была продемонстрирована при ПсА, но не при РА и АС [37, 38].

Биоаналог инфликсимаба – СТ-Р13

СТ-Р13 – первый биоаналог ИНФ, который разрешен к применению регуляторными органами во многих странах мира. Как и «референтный» ИНФ (Ремикейд), он представляет собой химерные (мышь–человек) IgG1 мАТ против ФНОα, полученные с помощью ДНК-рекомбинантной технологии с использованием той же самой гибридомной линии клеток [39]. Оба препарата имеют сходные физико-химические характеристики, биологическую активность, аминокислотную последовательность, вторичную и третичную структуру белка, связывающую аффинность с ФНОα и другими лигандами (Fcγ-рецептор, C1q) [40, 41], а также идентичные фармакологическую форму, состав, дозировку и инструкцию для применения [42, 43]. Имеются лишь небольшие различия в выраженности гликозилирования (фукозилирования) молекулы иммуноглобулина, но общее распределение гликана не различается. Данные, касающиеся биологической активности СТ-Р13 *in vitro*, суммированы в обзоре J.D. Isaacs и соавт. [40].

Успешная регистрация СТ-Р13 основана на двух клинических испытаниях, в которых СТ-Р13 сравнивался с ИНФ (Ремикейд, Janssen Biotech, Inc.), в рамках фазы I (PLANETAS) у 250 пациентов с АС [44] и фазы III (PLANETRA), в которую были включены 606 пациентов с активным РА, у которых имел место недостаточный эффект монотерапии метотрексатом (МТ) [45].

В исследовании PLANETAS СТ-Р13 и «референтный» ИНФ вводили пациентам с АС в дозе 5 мг/кг (внутривенно) в виде монотерапии [44, 46]. Через 30 нед оценивали фармакокинетические параметры (первичная конечная точка), а также эффективность (по критериям ASAS20 и ASAS40) и безопасность (вторичная конечная точка). В этом исследовании 95% доверительный интервал (ДИ) соотношения геометрического значения первичных фармакокинетических параметров (AUC и C_{max}), исследованных между 22-й и 30-й неделями, находился в пределах заранее определенного предела эквивалентности ±20%. Число пациентов, достигших «ответа» (ASAS20 и ASAS40) через 14, 30 и 54 нед, существенно не различалось (табл. 7). В открытой фазе этого исследования (через 52 нед после завершения «контролируемой» фазы) сравнивались эффективность и безопасность «переключения» больных АС с «референтного» ИНФ на СТ-Р13 (n=86), по сравнению с пациентами, продолжившими получать СТ-Р13 (n=88) [47]. Через 102 нед эффективность лечения (ASAS20) в сравниваемых группах составила 76,9 и 80,7% соответственно. Различий в эффективности по ASAS40 и частоте «частичной ремиссии» (ASAS) также не отмечено. Антилекарственные антитела были обнаружены у 27,4 и 23,3% пациентов соответственно. НР, приведшие к прерыванию лечения, отмечены у 4,8 и 3,3% пациентов.

В исследовании PLANETRA [45, 48, 49] оценивалась эффективность СТ-Р13 и «референтного» ИНФ (оба препарата – в дозе 3 мг/кг внутривенно) в комбинации с МТ по критериям ACR20 (первичная конечная точка), а также ACR50, ACR70 и безопасность (вторичные конечные точки). В этом исследовании различие в числе пациентов, достигших эффекта по ACR20, составило 2,3%, что соответствовало заранее определенному пределу эквивалентности (±15%). Сходные данные получены в отношении вторичных конечных точек (табл. 8, рис. 3). Частота НР через 54 нед также была сходной (табл. 9). Среди пациентов, получавших СТ-Р13, у троих развился туберкулез, что составило 1%, в то время как в группе, получавшей «референтный» ИНФ, реактивации туберкулезной инфекции не отмечено. В открытой фазе исследования PLANETRA пациенты были разделены на две группы: группа 1 (n=158) продолжала получать СТ-Р13, а группа 2 (n=144) была переключена с «референтного» ИНФ на СТ-Р13. В группе 1 эффективность по ACR20 составила 71,7%, а в группе 2 – 71,8%, по ACR50 – 48,0 и 51,5%, а по ACR70 – 24,3 и 26,1% соответственно. Частота НР в сравниваемых группах также была одинаковой (53,5 и 53,8%, см. табл. 9).

Антилекарственные антитела (АЛА) к СТ-Р13 или «референтному» ИНФ определяли с помощью метода электрохемилюминесценции. Отмечена сходная частота обнаружения АЛА. Так, у пациентов с АС частота АЛА на фоне лечения СТ-Р13 и «референтным» ИНФ составила соответственно 9,1 и 11,0% через 14 нед, 27,4 и 22,5% через 30 нед и 22,9 и 26,7% через 54 нед [42, 44]. При РА АЛА были обнаружены у 25,4 и 25,8% через 14 нед, у 48,4 и 48,2% через 30 нед и у 52,3 и 49,5% через 54 нед соответственно [42, 45]. У пациентов с АС и РА, которые приняли участие в открытой фазе этих исследований, при переключении с «референтного» ИНФ на СТ-Р13 не отмечено достоверного нарастания частоты обнаружения АЛА по сравнению

Таблица 7 Эффективность СТ-Р13 или «референтного» ИНФ у больных с активным АС (исследование PLANETAS)

Конечная точка	СТ-Р13 (n=125)	«Референтный» ИНФ (n=125)	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Эффект ASAS20 response (процент пациентов)				
Неделя 14	62,6	64,8	0,91 (0,53–1,54)	0,7162
Неделя 30	70,5	72,4	0,91 (0,51–1,62)	0,7406
Эффект ASAS40 (процент пациентов)				
Неделя 14	41,7	45,9	0,85 (0,51–1,42)	0,5353
Неделя 30	51,8	47,4	1,19 (0,70–2,00)	0,5213
Неделя 54	54,7	49,1	1,26 (0,73–2,15)	0,4084
ASAS частичная ремиссия (процент пациентов)				
Неделя 54	19,8	17,6	1,20 (0,60–2,40)	0,6122

Таблица 8 Эффективность СТ-Р13 или «референтного» ИНФ у больных РА (исследование PLANETRA)

Конечные точки	СТ-Р13 (n=248)	«Референтный» ИНФ (n=251)	p*
ЧБС (68 суставов)	-16,5 (11,7)	-15,7 (12,6)	0,458
ЧПС (66 суставов)	-12,4 (8,9)	-11,4 (9,1)	0,219
ЧБС (28 суставов)	-10,1 (6,7)	-9,5 (6,4)	0,378
ЧПС (28 суставов)	-8,8 (5,3)	-7,9 (5,6)	0,073
CDAI	-25,2 (13,3)	-23,6 (13,0)	0,182
SDAI	-25,8 (14,0)	-24,4 (13,6)	0,247
SF-36			
Физический компонент	7,1 (7,9)	6,5 (7,6)	0,372
Психический компонент	7,1 (10,0)	6,6 (10,4)	0,561
СРБ	-0,6 (2,0)	-0,8 (1,9)	0,323
HAQ	-0,6 (0,6)	-0,5 (0,6)	0,082
Боль по мнению пациента	-29,5 (25,5)	-27,8 (24,9)	0,443
Оценка активности болезни по мнению пациента	-28,1 (25,9)	-27,0 (25,6)	0,658
Оценка активности болезни по мнению врача	-35,6 (20,6)	-35,3 (21,2)	0,910
Хороший/умеренный эффект по критериям EULAR (СРБ), доля пациентов, %	85,8	87,1	RR=0,98 (95% ДИ 0,92–1,06); p=0,6946**
Низкая активность/ремиссия (DAS28-СРБ), доля пациентов, %	41,1	38,6	0,5827**
Ремиссия (ACR/EULAR), доля пациентов, %:			
Boolean	6,9	6,8	1,0000**
SDAI	9,7	9,6	1,0000**

Примечание. В скобках – стандартное отклонение (SD); * – тест Стьюдента; ** – точный метод Фишера. ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, СРБ – С-реактивный белок.

с пациентами, продолжавшими получать «референтный» ИНФ в течение 2 лет терапии. У пациентов с АС, леченных «референтным» ИНФ, частота обнаружения АЛА составила 22,2% (54-я неделя), 24,4% (78-я неделя) и 31,3% (102-я неделя), а СТ-Р13 – 26,2; 31,3 и 30,7% соответственно. При РА в сравниваемых группах АЛА выявлялись у 49,1 и 49,3%; 50,4 и 49,6%; 46,4 и 49,6% соответственно [50]. Обнаружение АЛА ассоциировалось со снижением эффективности терапии как СТ-Р13, так и «референтным» ИНФ (табл. 10).

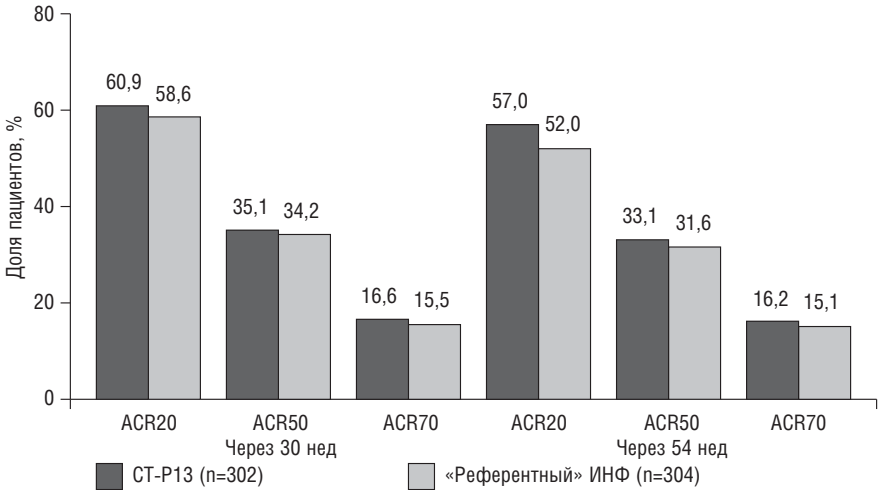


Рис. 3. Эффективность (ACR20/50/70) СТ-Р13 и «референтного» ИНФ у пациентов с активным РА (исследование PLANETRA)

Таким образом, данные, полученные при сравнении эффективности и безопасности биоаналога ИНФ – СТ-Р13 – и «референтного» ИНФ (Ремикейд) в процессе РПКИ, а также широкомасштабных пострегистрационных исследований и национальных регистров (табл. 11 и 12) у пациентов с РА и АС, свидетельствуют о сходной эффективности и безопасности терапии и подтверждают предположение о возможности «переключения» с оригинального препарата на его биоаналог в реальной клинической практике. Это подтверждается данными метаанализа 36 РПКИ, целью которого было сравнение эффективности (ACR20 и ACR50) и безопасности СТ-Р13 и оригинальных ГИБП (АБЦ, АДА, ЦЗП, ЭТЦ, ИНФ, РТМ и ТЦЗ) при РА [51]. Установлено, что по эффективности и безопасности СТ-Р13 не уступает оригинальным ГИБП.

Предварительный фармакоэкономический анализ показал, что внедрение СТ-Р13 действительно позволяет снизить стоимость и повысить доступность терапии ГИБП [52]. Так, например, «переключение» с Ремикейда на СТ-Р13 при РА позволит сэкономить в течение 5 лет в странах Западной Европы (Великобритания, Италия, Франция, Германия) 233 млн евро (20% «скидка») или даже 433,5 млн евро (30% «скидка») [53]. При снижении стоимости препарата

на 30% почти 8000 пациентов дополнительно смогут получить лечение этим биоаналогом ИНФ [54]. В Италии применение СТ-Р13 даст экономию 47 млн евро [55], а в Ирландии общая экономия от применения СТ-Р13 составит 5,3 млн евро в течение 5-летнего периода [56]. Наконец, в странах Восточной Европы (Болгария, Чехия, Венгрия, Польша и Румыния), при разных сценариях снижения стоимости СТ-Р13 (по сравнению с Ремикейдом), бюджет сэкономит 15,3–20,8 млн евро. Это позволит дополнительно назначить лечение 1200–1800 пациентам [57]. В Японии после регистрации СТ-Р13 общая стоимость лечения ГИБП снизилась на 67%, а в Норвегии – на 69% [11].

СТ-Р13 производится фармакологической компанией Celltrion Inc. (Южная Корея) и продается под торговыми названиями Remsima (Celltrion Inc.) и Inflectra (Hospira Inc., США). В России (а также в странах СНГ и некоторых странах Восточной Европы) СТ-Р13 зарегистрирован под торговым названием Фламмэгис (Flammegis; Egis Pharmaceuticals, Венгрия). К маю 2015 г. СТ-Р13 получил регистрацию более чем в 70 странах мира, а число пациентов, получавших лечение СТ-Р13, превысило 240 тыс. в год. EMA одобрило применение СТ-Р13 при РА и АС, а также разрешило экстраполировать показания для применения этого препарата при псориазе, ПсА, БК у детей и взрослых и ювенильном ЯК. Однако регуляторные органы других стран (например, Канады) ограничили применение СТ-Р13 только «ревматологическими» показаниями.

Биоаналог ритуксимаба – препарат Ацеллбия

В 2014 г. в России зарегистрирован первый российский биоаналог химерных мАТ к CD20-молекуле В-клеток (препарат РТМ; Мабтера®; Roche, Швейцария) – препарат Ацеллбия®, полный цикл разработки и производство которого осуществляются компанией BIOCAD на территории Российской Федерации. После завершения клинического исследования у больных В-клеточной неходжкинской лимфомой, данные которого подтвердили отсутствие различий между препаратами Мабтера® и Ацеллбия® [58], было инициировано крупномасштабное сравнительное исследование Ацеллбия® – BIORA (акроним от «**BIO**similar of **R**ituximab in rheumatoid **A**rthrits») у больных РА [59]. Целью исследования было доказательство терапевтической эквивалентности препаратов Ацеллбия® и Мабтера®, а также оценка их взаимозаменяемости. В исследование включены взрослые больные с диагнозом активного серопозитивного РА. В результате рандомизации (1:1) больные распределялись на две группы: пациенты первой группы получали препарат Ацеллбия® в дозе 1000 мг в/в (1-й и 15-й дни), пациенты второй группы – препарат Мабтера® по аналогичной схеме. При сохранении активности РА на 24-й неделе осуществлялась повторная рандомизация (1:1) с частичным перекрестом: пациенты первой группы рандомизировались в группу АА (препарат второго курса терапии – Ацеллбия®) или в группу АМ (второй курс терапии – Мабтера®), аналогичная методология соблюдалась и во второй группе (группы ММ и МА). В течение всего исследования пациенты получали МТ в стабильной дозе 7,5–25 мг/нед и фолиевую кислоту в дозе 5 мг/нед. Наблюдение проводилось в течение 48 нед. Через 24 нед после начала лечения эффект по ACR20 отмечен у 84,1% пациентов в группе препарата Ацеллбия® (95% ДИ 74,75–90,50) и 87% в группе препарата Мабтера® (95% ДИ 77,71–92,79%; p=0,773), что свидетельствует о терапевтической эквивалентности препаратов. На втором этапе эффективность терапии оставалась высокой, различия при сравнении групп АА/ММ, АА/АМ и ММ/МА отсутствовали. На обоих этапах исследования профиль безопасности препаратов был сопоставим, иммуногенность лечения оставалась низкой. Полученные результаты свидетельствуют об эквивалентности оригинального препарата Мабтера® и его биоаналога Ацеллбия®. Переключение в терапии с оригинального препарата на биоаналог и наоборот не оказывает негативного влияния на

Таблица 9 Наиболее частые связанные с лечением НР, развившиеся в течение 30 нед у пациентов с РА (исследование PLANETRA) на фоне лечения СТ-Р13 или «референтным» ИНФ

НР	СТ-Р13 (n=301)	«Референтный» ИНФ (n=301)	Всего (n=602)
Повышение уровня АЛТ	12 (4,0)	11 (3,7)	23 (3,8)
Повышение уровня АСТ	8 (2,7)	8 (2,7)	16 (2,7)
Латентный туберкулез	13 (4,3)	14 (4,7)	27 (4,5)
Мочевая инфекция	4 (1,3)	7 (2,3)	11 (1,8)
Назофарингит	6 (2,0)	4 (1,3)	10 (1,7)
Инфузионные реакции	20 (6,6)	25 (8,3)	45 (7,5)
Головная боль	4 (1,3)	6 (2,0)	10 (1,7)
Обострение РА	7 (2,3)	4 (1,3)	11 (1,8)
Нейтропения	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Вестибулярные нарушения	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Инфузионные реакции (тяжелые)	4 (1,3)	4 (1,3)	8 (1,3)
Токсический гепатит	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Аппендицит	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Инфекционный артрит	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Диссеминированный туберкулез	2 (0,7)	0	2 (0,3)
Легочный туберкулез	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Herpes zoster	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Лобулярная пневмония	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Пневмония	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Стафилококковая инфекция	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Мышечно-скелетные боли	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Рак молочной железы	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Рак яичников с метастазами	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Рак почки	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Цереброваскулярная патология	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Гиперплазия эндометрия	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Метроррагии	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Тромбофлебит	1 (0,3)	0	1 (0,2)

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Таблица 10 Эффективность ИНФ и СТ-Р13 в зависимости от обнаружения АЛА [26]

Эффективность	Терапия	Эффективность, %	
		АЛА-негативные	АЛА-позитивные
АС (ASAS40)	СТ-Р13 (5 мг/кг)	61,6	37,9
	ИНФ (5 мг/кг)	54,7	36,4
РА (ACR20)	СТ-Р13 (3 мг/кг) + МТ	73,9	53,2
	ИНФ (3 мг/кг) + МТ	67,2	48,1

Таблица 11 Рандомизированные клинические исследования «переключаемости» (switchability) с Ремикейда на CT-P13 [28]

Страны (исследование)	Число пациентов	Показания	Эффективность	Безопасность
16 стран (PLANETRA)	n=302: – группа «поддержания» на «референтном» ИНФ (n=158) – группа «переключения» на CT-P13 (n=144)	РА	Сходная эффективность в группах «поддержания» и «переключения» по ACR25/50/70, DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, EULAR-СОЭ и EULAR-СРБ	Сопоставимые иммуногенность и связанные с лечением НР
8 стран (PLANETAS)	n=174: – группа «поддержания» на «референтном» ИНФ (n=88) – группа «переключения» на CT-P13 (n= 86)	АС	Сходная эффективность в группах «поддержания» и «переключения» по ASAS20/40, ASAS частичной ремиссии, BASDAI, BASFI, BASMI и экспансии грудной клетки	Сопоставимые иммуногенность и профиль безопасности

исходы лечения. Всесторонний анализ безопасности свидетельствует об отсутствии различий в профиле НР при применении Ацеллбии® по сравнению с Мабтерой®, даже при замене одного препарата на другой.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о благоприятном опыте применения препарата Ацеллбия® у больных РА, отсутствии различий в фармакокинетике, фармакодинамике, эффективности, безопасности и иммуногенности с препаратом Мабтера®, что создает хорошие перспективы его использования не только при онкогематологических заболеваниях, но и при РА и других ИВЗ.

Предварительные рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», касающиеся места биоаналогов в ревматологии

Вся совокупность имеющихся в настоящее время данных позволяет сформулировать предварительные положения и рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», касающиеся места бионалогов в ревматологии.

- Биоаналоги (биосимиляры) – генно-инженерные биологические (биофармацевтические) препараты, производство которых соответствует стандартам, разработанным органами здравоохранения Российской Федерации: продемонстрировано сходство биоаналога с оригинальным (референтным) препаратом в отношении качества, биологической активности, безопасности и эффективности в процессе двойных слепых контролируемых исследований, основанных на прямом (head-to-head) сравнении биоаналога с оригинальным препаратом.
- При назначении любого ГИБП определяющими принципами должны быть эффективность и безопасность лечения, а не только экономическая целесообразность.
- Выбор оригинального препарата или его биоаналога для лечения конкретного пациента должен зависеть исключительно от мнения высококвалифицированного врача-ревматолога (или руководителя учреждения?).
- Все оригинальные препараты и их биоаналоги следует выписывать с использованием торгового наименования (brand name), а не международного непатентованного названия (INN) – это позволит избежать автоматической (или случайной) замены оригинального («референтного») препарата на биоаналог на уровне аптечной сети, а также отслеживать эффективность и безопасность того или иного лекарственного препарата в рамках фармаконадзора.
- Поскольку биоаналоги ГИБП не являются «дженериками» оригинальных ГИБП, они не могут автоматически заменяться один на другой. Замена препаратов может осуществляться только на основе консенсуса лечащего врача и пациента.
- Поскольку проблема безопасности лечения в равной степени актуальна как для оригинального («референтного») препарата, так и для его биоаналога, необходимо развитие специальной системы фармаконадзора в рамках национального регистра.
- Если оригинальный («референтный») препарат имеет несколько показаний для применения, их экстраполяция для биоаналогов должна основываться на рекомендациях национальных регуляторов.

Таблица 12 Регистры и постмаркетинговые исследования CT-P13 [28]

Исследование	Страна	Число пациентов	Показания	Клиническое исследование (ClinicalTrials.gov)
Исследование NOR-SWITCH	Норвегия	500	РА, СпА, ПсА, ЯК, БК, псориаз	РПКИ (NCT02148640)
Исследование «переключения» при БК	19 стран	214	БК	РПКИ (NCT02096861)
Исследование «переключения» при РА	Япония	~100	РА	РПКИ
Регистр РА в Корее и Европе	7 стран	2450	РА	Регистр
Регистр ВЗК в Корее и Европе	9 стран		ВЗК (БК, ЯК)	«
Регистр АС в Корее и Европе	5 стран		АС	«
Постмаркетинговое исследование в Европе	Корея	1600	РА, АС, ВЗК, ПсА, псориаз	Постмаркетинговое исследование
Британский регистр (BSRBR)	Великобритания	500	РА	Регистр
Немецкий регистр (RABBIT)	Германия	500	РА	«

- В случае необходимости каждое показание, зарегистрированное для оригинального («референтного») препарата, следует подтверждать в специально спланированных РПКИ, основанных на прямом сравнении биоаналога и оригинального («референтного») препарата – эффективность и безопасность биоаналогов при разных заболевания могут различаться.
- Для оптимального использования биоаналогов необходимо постоянное сотрудничество врачей-ревматологов, фармакологов и регуляторных органов, направленное на защиту прав пациента с целью обеспечения безопасного, эффективного и качественного лечения.

Заключение

Кардинальное улучшение прогноза при РА и других ИВЗ зависит не только от внедрения ГИБП, но и, в первую очередь, от рациональной адаптации стратегии ведения пациентов с РА, сформулированной в рамках концепции «Лечение до достижения цели (Treat To Target – T2T)» [60–62]. Применение ГИБП (как класса препаратов) при РА следует рассматривать в случае невозможности достигнуть ремиссии (через 6 мес) или при отсутствии «удовлетворительного» эффекта (через 3 мес) на фоне лечения МТ (включая подкожную форму МТ) в максимально переносимых дозах (с ГК или без них) либо комбинированной терапии МТ, сульфасалазином (СУЛЬФ) и гидроксихлорохином (ГХ). При этом допускается назначение ГИБП пациентам не только с высокой, но и с умеренной активностью болезни. В то же время NICE (UK's National Institute for Health and Care Excellence) рекомендует более «жесткие» показания для назначения ГИБП при РА, а именно – сохранение высокой активности заболевания (значение индекса DAS28 >5,1), несмотря на комбинированную терапию МТ, СУЛЬФ и ГХ в течение 6 мес [63].

Несмотря на появление более дешевых, чем оригинальные ГИБП, биоаналогов, по-прежнему незыблемой является позиция, что слишком раннее назначение ГИБП неоправданно, поскольку может привести к «перелечиванию» многих пациентов, тем самым способствуя увеличению риска НР и затрат на лечение, даже невзирая на более низкую стоимость биоаналогов по сравнению с оригинальными ГИБП [1]. Доказано, что пошаговая интенсификация терапии (step-up): вначале монотерапия МТ (или комбинированная терапия МТ и стандартными базисными противовоспалительными препаратами – БПВП), и только при недостаточной эффективности этой терапии назначение ГИБП – столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП начиная с дебюта болезни [1, 62–65]. Данные метаанализа РПКИ и результаты недавних исследований не выявили достоверных различий в эффективности «тройной» комбинированной терапии стандартными БПВП, главным образом МТ в комбинации с СУЛЬФ и ГХ, по сравнению с комбинированной терапией МТ и ГИБП [66], а также монотерапией МТ в комбинации с ГК и комбинированной терапией МТ и ГИБП (так называемая индукционная терапия), в отношении как отдаленного прогноза, так и возможности поддержания ремиссии [67, 68]. Как видно из табл. 13, при раннем РА комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГХ в сочетании с коротким курсом ГК столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ИНФ [50, 69].

Особое значение имеет рациональный выбор «первого» ГИБП. На групповом уровне у пациентов, резистентных к МТ (и/или другим стандартным БПВП), все ГИБП обладают сходной эффективностью и токсичностью, независимо от механизма действия, структуры (мАТ или рекомбинантные белковые молекулы), лекарственной формы и пути введения (в/в, п/к) и тактики применения [70]. К сожалению, в настоящее время отсутствуют «чувствительные» и «специфичные» биомаркеры, которые позволили бы «подбирать» ГИБП на основании преобладающих механизмов иммунопатогенеза РА в рамках персонифицированного подхода к терапии этого заболевания [71, 72]. Поэтому выбор ГИБП носит эмпирический характер и оставляется на усмотрение врача-ревматолога, но рекомендуется назначать наиболее «дешевый» ГИБП [63, 73]. Тем не менее «дешевизна» препарата не должна быть детерминирующим фактором, определяющим тактику лечения РА и других ИВРЗ. ***Очевидно, что ревматологическое сообщество не может допустить возврата в начало XXI в., когда ИНФ фактически был единственным ГИБП для лечения РА и других ИВЗ***, по крайней мере в России. Предварительные рекомендации, касающиеся выбора «первого» ГИБП, основанные на опыте применения препаратов с учетом особенностей течения заболевания у пациентов, представлены в нашей предыдущей публикации [74]. В эру биоаналогов ГИБП становится еще более актуальным положение о том, что для увеличения эффективности терапии лечение всеми ГИБП (и в первую очередь ИНФ) следует проводить в комбинации с МТ [1, 59–63, 75]. В то же время при наличии противопоказаний (или плохой переносимости) МТ возможно проведение монотерапии ГИБП, среди которых «препаратом выбора» является ТЦЗ [76], а не ингибиторы ФНОα. Выбор пути введения ГИБП (в/в или п/к) зависит от клинических и психологических характеристик пациентов, а также их предпочтения, опыта врача и особенностей структуры ревматологической службы в регионе (доступность консультации ревматолога, развитие медсестринской помощи и центров ГИБП).

Таким образом, внедрение ГИБП и их биоаналогов в начале XXI в. произвело революцию в лечении ИВЗ человека, сделав его не только более эффективным, но и более

Таблица 13 Эффективность комбинированной терапии МТ + БПВП или МТ + ИНФ при раннем РА

Исследование	Время оценки эффекта, мес	Протокол	Эффект (низкая активность болезни, %)	Протокол	Эффект (низкая активность болезни, %)
J.L. Nam и соавт. [69] (IDEA)	6	МТ 20 мг/нед + 6-МПРЕД 250 мг (однократно)	67	МТ 20 мг/нед + ИНФ (стандартный курс 6 мес)	65
Y.P. Goekoop-Ruiterman и соавт. [50] (BeSt)	6	МТ 7,5 → 30 мг/нед + 2 г СУЛЬФ + ПРЕД 60 мг с отменой	67	МТ 20 мг/нед + ИНФ (стандартный курс 6 мес)	64

Примечание. IDEA – The **I**nfliximab as In**D**uction Therapy in **E**arly Rheumatoid **A**rthritis; BeSt – Dutch acronym for treatment strategies. 6-МПРЕД – 6-метилпреднизолон, ПРЕД – преднизолон.

доступным для пациентов. Однако остается немало проблем, связанных, в первую очередь, с возможностью экстраполирования показаний для применения биоаналогов ГИБП, «замещением» и «взаимозаменяемостью» оригинальных ГИБП и биоаналогов, их корректным наименованием, мониторингом эффективности и безопасности в процессе длительного применения.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
2. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013 [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013].
3. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev*. 2015;67:280-309. doi: 10.1124/pr.114.009639
4. Zhang Q, Vignali DA. Co-stimulatory and co-inhibitory Pathways in Autoimmunity. Immunity. 2016 May 17;44(5):1034-51. doi: 10.1016/j.immuni.2016.04.017
5. Huscher D, Mittendorf T, von Hinuber U, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:738-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204311
6. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, et al. Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:198-206. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202603
7. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, et al. Variations in criteria regulating treatment with reimbursed biologic DMARDs across European countries. Are differences related to country's wealth? *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2010-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203819
8. Dörner T, Strand V, Castaneda-Hernandez G, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:322-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202715
9. Scheinberg MA, Kay J. The advent of biosimilar therapies in rheumatology – «O Brave New World». *Nat Rev Rheum*. 2012;8:430-6. doi: 10.1038/nrrheum.2012.84
10. Goel N, Chance K. Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 May 30. pii: kew206 [Epub ahead of print].
11. Dörner T, Strand V, Cornes P, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:974-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-20
12. Haustein R, Millas C, Höer A, Häussler B. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics Biosimilars Initiat J*. 2012;1:120-6. doi: 10.5639/gabij.2012.0103-4.036
13. Rand corporation. The cost savings potential of biosimilar drugs in the United States(2014). Available from: http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/perspectives/PE100/PE127/RAND_PE127.pdf
14. Dolinar RO, Reilly MS. Biosimilars naming, label transparency and authority of choice – survey findings among European physicians. *GaBi J*. 2014;3:58-62. doi: 10.5639/gabij.2014.0302.018
15. Guideline on similar biological medical products. European Medical Agency. VHMP/437/04.London, 30 October 2005. Available from: http:/www.emea.eu.int
16. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), annex 2. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2013;977:53-89.
17. U.S. Food and Drug Administration. Biosimilars. Available from: http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/default.htm. Accessed 13 January 2016.
18. European Medicines Agency. Biosimilar Medicines. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp. Accessed 13 January 2016.
19. Федеральный закон от 22 декабря 2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"». Принят Государственной Думой 9 декабря 2014 г. Одобрен Советом Федерации 17 декабря 2014 г. [Federal law of December 22, 2014 № 429-FZ «On Amendments to the Federal Law "On Circulation of Medicines "». Adopted by the State Duma on December 9, 2014 Approved by the Federation Council December 17, 2014].
20. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference product. 2015. Available from: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf. Accessed 14 January 2016.
21. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. 2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Accessed 2 February 2015.
22. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. Accessed 7 January 2016.
23. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. 2015. Available from: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf. Accessed 2 February 2015.
24. Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:315-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202941
25. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Q5e comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. 2005. Available from: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf. Accessed 20 January 2016.
26. Dorner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:713-24. doi: 10.1038/nrrheum.2015.110
27. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Biosimilars: questions and answers regarding implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. 2015. Available from: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM444661.pdf. Accessed 13 January 2016.
28. Braun J, Kudrin A. Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologicals*. 2016;44:257-66. doi: 10.1016/j.biologicals.2016.03.006

29. ACR Committee on Rheumatologic Care. ACR Position Statements – Biosimilars. American College of Rheumatology [online], (2015).
30. EULAR. Biosimilars: what do patients need to consider? The European League Against Rheumatism [online], (2015).
31. European Commission. Commission implementing directive 2012/52/EU of 20 December 2012 laying down measures to facilitate the recognition of medical prescriptions issued in another Member State [online], (2012).
32. US Department of Health & Human Services. Biosimilars: questions and answers regarding implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. US Food and Drug Administration [online], (2012).
33. Danese S, Gomollon F. ECCO position statement: The use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis*. 2013;7:586-9. doi: 10.1016/j.crohns.2013.03.011
34. Danese S, Florino G, Michetti P. Viewpoint: Knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1548-50. doi: 10.1016/j.crohns.2014.06.007
35. Fiorino G, Danese S. The biosimilar road in inflammatory bowel disease: the right way? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28:465-71. doi: 10.1016/j.bpg.2014.04.006
36. Hlavaty T, Letkovsky J. Biosimilars in the therapy of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:581-7. doi: 10.1097/meg.0000000000000098
37. Fiorino G, Girolomoni G, Lapadula G, et al.; SIR, SIDeMaST, and IG-IBD. The use of biosimilars in immune-mediated disease: a joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDeMaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper. *Autoimmun Rev*. 2014;13:751-5. doi: 10.1016/j.autrev.2014.02.004
38. Schreiber S, Luger T, Mittendorf T, et al. Evolution of biologicals in inflammation medicine – biosimilars in gastroenterology, rheumatology and dermatology [In Germ.]. *Dtsch Med. Wochenschr*. 2014;139:2399-404. doi: 10.1055/s-0034-1387371
39. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Remsima (infliximab). 27 June 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf. Accessed 2 October 2014.
40. Isaacs JD, Cutolo M, Keystone EC, et al. Biosimilars in immune-mediated inflammatory diseases: initial lessons from the first approved biosimilar anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody. *J Intern Med*. 2016;279:41-59. doi: 10.1111/joim.12432
41. Chingcuanco F, Segal JB, Kim SC, Alexander GC. Bioequivalence of biosimilar tumor necrosis factor-α inhibitors compared with their reference biologics: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2016;165(8):565-74. doi: 10.7326/M16-0428
42. European Medicines Agency. Remsima (infliximab). Summary of Product Characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf. Accessed 22 October 2014.
43. European Medicines Agency. Remicade (infliximab). Summary of Product Characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf. Accessed 22 October 2014.
44. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1605-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203091
45. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1613-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203090
46. Park W, Yoo DH, Jaworski J, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jan 20;18:25. doi: 10.1186/s13075-016-0930-4
47. Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr 26. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208783
48. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Apr 2;18:82. doi: 10.1186/s13075-016-0981-6
49. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr 29. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208786
50. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3381-90. doi: 10.1002/art.21405
51. Baji P, Pentek M, Czirjak L, et al. Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: a mixed treatment comparison. *Eur J Health Econ*. 2014;15 Suppl 1:S53-64. doi: 10.1007/s10198-014-0594-4
52. Gulacsi L, Brodszky V, Baji P, et al. Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: economic considerations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11 Suppl 1:43-52. doi: 10.1586/1744666X.2015.1090313
53. Kim J, Hong J, Kudrin A. 5 year budget impact analysis of biosimilar infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in UK, Italy, France and Germany. Presented at ACR/ARHP Annual Meeting, Boston, MA, USA; 14-19 November 2014. Abstract No 1166.
54. Jha A, Upton A, Dunlop WCN, et al. The budget impact of biosimilar infliximab (Remsima®) for the treatment of autoimmune diseases in five European countries. *Adv Ther*. 2015;32:742-56. doi: 10.1007/s12325-015-0233-1
55. Lucioni C, Mazzi S, Caporali R. Analisi di budget impact del biosimilare di infliximab: lo scenario italiano. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2015;2:78-88.
56. McCarthy G, Guy H. Introduction of an infliximab biosimilar (CT-P13): A five-year budget impact analysis for the treatment of rheumatoid arthritis in Ireland. *Value Health*. 2013;16(7):A558. doi: 10.1016/j.jval.2013.08.1465
57. Brodszky V, Baji P, Balogh O, Pentek M. Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ*. 2014 May;15 Suppl 1:S65-71. doi: 10.1007/s10198-014-0595-3
58. Капланов КД, Зарицкий АЮ, Алексеев СМ и др. Начало эры применения биоаналогов моноклональных антител в онкологии: современные международные рекомендации и результаты исследования первого российского биоаналога ритуксимаба у больных В-клеточной неходжкинской лимфомой. Современная онкология. 2014;16:38-44 [Kaplanov KD, Zaritskey AY, Alekseev SM, et al. The beginning

of the new era of monoclonal antibodies biosimilars use in oncology: current international guidelines and the results of clinical trial of the first russian rituximab biosimilar in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Sovremennaya Onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2014;16(2):38-44 (In Russ.)].

59. Насонов ЕЛ, Зонова ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
60. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532
61. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
62. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
63. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed [online] (2016).
64. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609-22 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
65. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология 2014;52(1):8-26 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8-26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
66. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomilison G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systemic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i1777. doi: 10.1136/bmj.i1777
67. Espinosa F, Fabre S, Pers Y-M. Remission-induction therapies for early rheumatoid arthritis: evidence to date and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8:107-18. doi: 10.1177/175920X16654476
68. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1428-37. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-20920
69. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al: Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:75-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203440
70. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: straregies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276-89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8. Epub 2015 Feb 17.
71. Cuppen BV, Welsing PM, Sprengers JJ, et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:826-39. doi: 10.1093/rheumatology/kev421
72. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонифицированной медицины. Терапевтический архив. 2012;84:5-10 [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: the problem and the importance of personalized medicine. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2012;84:5-10 (In Russ.)].
73. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:1-26. doi: 10.1002/art.39489
74. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557-71 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and International guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
75. Jorgensen TS, Tarp S, Furst DE, et al. Added-value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74 Suppl 2:239. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3396
76. Choy E, Aletaha D, Behrens F, et al. Monotherapy with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Aug 21. pii: kew271 [Epub ahead of print].

Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту

Денисов Л.Н.[1], Цветкова Е.С.[1], Голубев Г.Ш.[2], Бугрова О.В.[3], Дыдыкина И.С.[1], Дубиков А.И.[4], Меньшикова Л.В.[5], Пешехонова Л.К.[6], Ребров А.П.[7], Торгашин А.Н.[8], Трофимов Е.А.[9], Якупова С.П.[10], Зонова Е.В.[11], Брюйер О.[12], Купер С.[13, 14], Реджинстер Ж.[12], Князева Л.А.[15]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; [3]ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия; [4]ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; [5]ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», Иркутск, Россия; [6]НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Воронеж-1» ОАО «РЖД», Воронеж, Россия; [7]ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; [8]ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия; [9]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; [10]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; [11]НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный» ОАО «РЖД», Новосибирск, Рос-

Разработанный Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) алгоритм лечения остеоартрита (ОА) коленного сустава (КС), опубликованный в декабре 2014 г., представляет собой практическое руководство для определения приоритетности лечебных мероприятий. В статье представлена оценка алгоритма российскими экспертами по ОА. Алгоритм поддержан ими для использования в российской клинической практике, с целью предоставления рекомендаций по лечению пациентов с ОА КС для обеспечения персональной оценки состояния пациента врачом-клиницистом. Рекомендованные в алгоритме ESCEO лекарственные препараты доступны в России. На первом этапе рекомендована базовая поддерживающая терапия с применением симптоматических препаратов замедленного действия для лечения ОА (SYSADOA), из которых доказательства высокого уровня получены только для лекарственных форм запатентованного кристаллического глюкозамина сульфата (пКГС; Роттафарм/Меда) и рецептурного хондроитина сульфата. Парацетамол может быть добавлен только для экстренного обезболивания по причине его ограниченной эффективности и безопасности. Топические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут обеспечить дополнительное симптоматическое лечение с той же степенью эффективности, как пероральные НПВП, но без системных побочных эффектов. Чтобы быть эффективными, топические НПВП должны иметь высокую биодоступность, и такие молекулы, как этофенамат, обладают высокой абсорбцией и биодоступностью наряду с признаками накопления в синовиальной ткани. Перорально применяемые НПВП сохраняют центральную роль на втором этапе, расширяя возможности терапии у пациентов с сохраняющимися симптомами. Тем не менее пероральные формы НПВП очень неоднородны с точки зрения профиля безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, и для увеличения соотношения пользы и риска рекомендуется стратификация пациентов с тщательным выбором терапии. Внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты в качестве следующего этапа обеспечивает устойчивый клинический эффект продолжительностью до 6 мес после короткого курса еженедельных инъекций. В качестве последнего этапа перед операцией рекомендуется осторожный подбор дозы слабого опиоида с замедленным высвобождением – трамадола, который обеспечивает устойчивое обезболивание с более высокой переносимостью.

Ключевые слова: остеоартрит коленного сустава; гиалуроновая кислота; нестероидные противовоспалительные препараты; запатентованный кристаллический глюкозамина сульфат; симптоматические препараты замедленного действия для лечения остеоартрита.

Для ссылки: Денисов ЛН, Цветкова ЕС, Голубев ГШ и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):641-653.

THE EUROPEAN SOCIETY FOR CLINICAL AND ECONOMIC ASPECTS OF OSTEOPOROSIS AND OSTEOARTHRITIS (ESCEO) ALGORITHM FOR THE MANAGEMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS IS APPLICABLE IN RUSSIAN CLINICAL PRACTICE: A JOINT OPINION OF LEADING RUSSIAN SPECIALISTS AND ESCEO EXPERTS ON OSTEOARTHRITIS

Denisov L.N.[1], Tsvetkova E.S.[1], Golubev G.Sh.[2], Bugrova O.V.[3], Dydykina I.S.[1], Dubikov A.I.[4], Menshikova L.V.[5], Peshekhonova L.K.[6], Rebrov A.P.[7], Torgashin A.N.[8], Trofimov E.A.[9], Yakupova S.P.[10], Zonova E.V.[11], Brewer O.[12], Cooper C.[13, 14], Reginster J.[12], Knyazeva L.A.[15]

The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) treatment algorithm for the management of knee osteoarthritis (OA), published in December 2014, provides practical guidance for the prioritization of interventions. This current paper represents an assessment and endorsement of the algorithm by Russian experts in OA for use in Russian clinical practice, with the aim of providing easy-to-follow advice on how to establish a treatment flow in patients with knee OA, in support of the clinicians' individualized assessment of the patient. Medications recommended by the ESCEO algorithm are available in Russia. In step 1, background maintenance therapy with symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) is advised, for which high-quality evidence is provid-

сия; [12]Университет Льежа, Клинический университетский центр в Сарт Тильмане, кафедра общественного здравоохранения, эпидемиологии и экономики здравоохранения, Льеж, Бельгия; [13]Университет Саутгемптона, совет по медицинским исследованиям, отделение эпидемиологии отдаленных последствий, Саутгемптон, Великобритания; [14]Оксфордский университет, Национальный институт исследований в области здравоохранения, отдел биомедицинских исследований по заболеваниям опорно-двигательного аппарата, Оксфорд, Великобритания; [15]ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

[1]115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, 29; [3]460000 Оренбург, ул. Советская, 6; [4]690002 Владивосток, проспект Острякова, 2; [5]664049 Иркутск, м/р Юбилейный,100; [6]394024 Воронеж, переулок Здоровья, 2; [7]410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112; [8]127299 Москва, ул. Приорова, 10; [9]191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; [10]420012 Казань, ул. Бутлерова, 49; [11]630003 Новосибирск, Владимировский спуск, 2а; [12]Universite de Liege Place du 20-Aout, 7 4000 Liege Belgique; [13]University of Southampton, University Road, Southampton, SO17 1BJ, United Kingdom; [14]Medical Sciences Divisional Office University of Oxford Level 3, John Radcliffe Hospital Oxford OX3 9DU, United Kingdom; [15]305041 Курск, ул. К. Маркса, 3

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia; [3]Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia; [4]Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia; [5]Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia; [6]Railway Clinical Hospital at the Voronezh-1 Station, OAO

ed only for the formulations of patented crystalline glucosamine sulphate (pCGS) (Rottapharm/Meda) and prescription chondroitin sulfate. Paracetamol may be added for rescue analgesia only, due to limited efficacy and increasing safety signals. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may provide additional symptomatic treatment with the same degree of efficacy as oral NSAIDs but without the systemic safety concerns. To be effective, topical NSAIDs must have high bioavailability, and among NSAIDs molecules like etofenamate have high absorption and bioavailability alongside evidence for accumulation in synovial tissues. Oral NSAIDs maintain a central role in step 2 advanced management of persistent symptoms. However, oral NSAIDs are highly heterogeneous in terms of gastrointestinal and cardiovascular safety profile, and patient stratification with careful treatment selection is advocated to maximize the risk: benefit ratio. Intra-articular hyaluronic acid as a next step provides sustained clinical benefit with effects lasting up to 6 months after a short-course of weekly injections. As a last step before surgery, the slow titration of sustained-release tramadol, a weak opioid, affords sustained analgesia with improved tolerability.

Key words: hyaluronic acid; non-steroidal anti-inflammatory drugs; patented crystalline glucosamine sulfate; knee osteoarthritis; symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis.

For reference: Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GSh, et al. The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable in Russian clinical practice: A joint opinion of leading Russian specialists and ESCEO experts. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):641-653 (In Russ.).

doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-641-653

Введение

Остеоартрит (ОА) является самой распространенной формой артрита и основной причиной инвалидности. В России насчитывается более 4 млн человек с установленным диагнозом ОА [1, 2]. Тем не менее, поскольку в эпидемиологических исследованиях распространенность заболевания оценивается в ограниченной популяции, число пациентов с ОА в общей популяции может достигать 15 млн [3]. В России ОА поражает более 20 человек на 1000 населения в возрасте 18 лет и старше, в то время как первичная заболеваемость составляет более 5 человек на 1000 взрослого населения. Заболеваемость ОА в России неуклонно растет, ежегодно регистрируется около 600 тыс. новых случаев ОА. Наиболее часто ОА поражает коленный сустав (КС). Только в Курской области Российской Федерации (население – 1,2 млн) симптоматический ОА КС отмечается у 25% населения в возрасте от 38 до 95 лет. Приблизительно 50% пациентов с ОА являются пожилыми людьми с ограниченными физическими возможностями [2] и с частыми сопутствующими заболеваниями, обычно артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца.

Для контроля активности заболевания и улучшения качества жизни, связанного со здоровьем, руководства по лечению ОА наряду с обезболиванием рекомендуют защиту структуры сустава [4]. В то время как в многочисленных национальных и международных руководствах по ОА анализируется уровень доказательности для каждого лечебного мероприятия, несколько рекомендаций определяют приоритетность мероприятий в заданной последовательности [5–8]. В 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) опубликовало алгоритм лечения ОА КС, который представляет собой практическое руководство для определения приоритетности лечебных мероприятий для врачей разных специальностей [4].

Во время Конгресса ESCEO, состоявшегося в Малаге (Испания) 14 апреля 2016 г., был проведен семинар для членов международной рабочей группы ESCEO (О.В., С.С. и J-Y.R.) и группы российских ревматологов и хирургов-ортопедов с целью обзора алгоритма лечения ОА КС ESCEO и оценки применимости алгоритма в российской клинической практике. Российская консенсусная группа в целом была согласна, что принципы алгоритма ESCEO применимы к терапии ОА КС в России и, при условии одобрения ими алгоритма, последний может быть рекомендован для российских ревматологов и ортопедов. В данной статье рассматриваются конкретные детали пошагового алгоритма, одобренного российской консенсусной группой.

Этап 1. Фармакологическая терапия

Алгоритм лечения ОА КС ESCEO рекомендует применение базовой фармакологической терапии при наличии симптомов, наряду с немедикаментозной терапией, которая выходит за рамки обсуждения. Поэтапная, последовательная структура, приведенная на рис. 1, предполагает, что лечение пациента постепенно продвигается по указанному алгоритму, как только клинический ответ становится неудовлетворительным.

Парацетамол

Парацетамол широко рекомендуется в качестве первого средства терапии для быстрого обезболивания, несмотря на то что воздействие парацетамола на симптомы является минимальным. Его величина эффекта (ВЭ) на боль является незначительной – 0,14; 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,05–0,22, а статистически значимое влияние на скованность и физическую функцию у пациентов с ОА КС отсутствует [9, 10]. Применение парацетамола сохраняется в рекомендациях во многом из-за предполагаемой безопасности и низкой стоимости. Тем не менее недавно

«RZhD», Voronezh, Russia; [7]V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; [8]N.N. Priorov Central Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [9]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; [10]Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; [11]Railway Clinical Hospital at the Novosibirsk-Main Station, OAO «RZhD», Novosibirsk, Russia; [12]Department of Public Health, Epidemiology, and Health Economics, Centre Hospitalier Universitaire in Sart-Tilman, Universite de Liege, Liege, Belgium; [13]MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton, United Kingdom; [14]NIHR Musculoskeletal Biomedical Research Unit, University of Oxford, United Kingdom; [15]Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [2]29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022; [3]6, Sovetskaya St., Orenburg 460000; [4]2, Ostryakov Prospect, Vladivostok 690002; [5]100, Yubileinyi Microdistrict, Irkutsk 664049; [6]2, Zdorovye Lane, Voronezh 394024; [7]112, Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012; [8]10, Priorov St., Moscow 127299; [9]41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; [10]49, Butlerov St., Kazan 420012; [11]2a, Vladimirovsky Slope, Novosibirsk 630003; [12]Universite de Liege Place du 20-Aout, 7 4000 Liege, Belgique; [13]University of Southampton, University Road, Southampton, SO17 1BJ, United Kingdom; [14]Medical Sciences Divisional Office University of Oxford Level 3, John Radcliffe Hospital Oxford OX3 9DU, United; [15]3, K. Marx St., Kursk 305041

Контакты:
Лев Николаевич Денисов;
sokrat@irramn.ru

Contact: Lev Denisov;
sokrat@irramn.ru

Поступила 30.09.16

был поднят вопрос о профиле безопасности парацетамола. Систематический обзор выявил удивительную тенденцию дозозависимости между парацетамолом в стандартных анальгетических дозах (0,5–4,0 г/сут) и нежелательными реакциями (НР) в общей популяции, включая: повышение смертности, НР со стороны сердечно-сосудистой (СС-) системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек [11]. По этим причинам рабочая группа ESCEO рекомендует в качестве первой линии терапии ОА КС преимущественно применение симптоматических препаратов замедленного действия для лечения ОА (Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) с добавлением парацетамола только при необходимости, краткими курсами, в качестве быстродействующего анальгетика (см. рис. 1) [4].

Симптоматические препараты замедленного действия для лечения остеоартрита

Предпочтительным методом лечения ОА КС на этапе 1, рекомендованным в алгоритме ESCEO и одобренным консенсусной группой, является начало базовой терапии с постоянного применения SYSADOA [4]. Среди SYSADOA наибольшее число доказательных данных получено в отношении эффективности рецептурных форм глюкозамина сульфата (ГС) и хондроитина 4&6 сульфата (ХС; атом углерода в 4-м и 6-м положении). Хотя, по сообщениям, ВЭ ХС для боли является переменной [7], ХС может оказывать некоторое положительное влияние на изменения структуры сустава в долгосрочной перспективе у пациентов с ОА легкой и умеренной степени [12]. В качестве потенциальных методов лечения ОА были предложены другие SYSADOA, включая диацереин, неомыляемые соединения бобов сои и авокадо (avocado-soybean unsaponifiable, ASU), фрагменты коллагена или экстракты растений, хотя доказательств какого-либо их доклинического или клинического эффекта немного [13–15]. Диацереин может оказывать незначительное симптоматическое действие с продолжительным снижением боли, хотя часто отмечается диарея – наиболее распространенная НР [16, 17].

Многочисленные лекарственные формы ГС и глюкозамина гидрохлорида (ГГ) доступны в виде рецептурных, генерических, безрецептурных препаратов и пищевых добавок. Тем не менее, как показано при тщательном изучении доказательной базы, только препарат запатентованного кристаллического глюкозамина сульфата (пКГС; Роттафарм/Меда) [18] обладает доказанной эффективностью при лечении ОА [19–21]. Только лекарственная форма пКГС неизменно показывает в клинических исследованиях эффективность в отношении симптомов ОА, включая боль и функцию; также доказано предотвращение изменений структуры сустава, в то время как ни один другой препарат глюкозамина не оказался эффективным [19–23]. Используемая в практике лекарственная форма глюкозамина имеет решающее значение для клинических результатов, достигаемых при ОА. По этой причине в данной статье проводится дальнейшее обсуждение препаратов глюкозамина.

Глюкозамин (в разных формах) и ХС часто используются в комбинации в качестве пищевых добавок. Тем не менее имеются лишь ограниченные данные, предполагающие дополнительное преимущество такой комбинации [24–27]. Наиболее часто исследовали комбинацию ГГ и ХС, в частности, в исследовании GAIT (Исследование применения глюкозамина/хондроитина при артрите, Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial), которое не показало симптоматического эффекта комбинации у пациентов с умеренной и выраженной болью в КС [24]. Отсутствие эффективности при исследовании комбинаций может быть связано с наблюдаемым фармакокинетическим взаимодействием. При применении ГГ в дозе 500 мг 3 раза в день (таблетированная форма) отмечается пиковый уровень в плазме, составляющий только 50% от уровня пКГС (1500 мг 1 раз в день в жидкой форме) в равновесном состоянии, а комбинация ГГ и ХС (400 мг 3 раза в день) значительно снижает биодоступность глюкозамина – до 25% [28, 29].

Глюкозамина сульфат

Консенсусная группа поддержала отделение пКГС от других препаратов глюкозамина в качестве первой линии SYSADOA для средне- и долгосрочного контроля симптомов ОА КС (см. рис. 1). Только пКГС в однократной дозе (1500 мг 1 раз в день) характеризуется высокой биодоступностью и доказанным фармакологическим действием [29], что соответствует выраженной клинической эффективности в испытаниях и исследованиях ОА КС в реальной клинической практике [19, 30].

Фармакокинетика

Исследования фармакокинетики пКГС показали, что его применение здоровыми добровольцами 1 раз в день в дозе 1500 мг приводит к средней концентрации в плазме в равновесном состоянии 9 мкМ глюкозамина [31], в то время как применение ГГ (500 мг 3 раза в день) приводит к равновесному уровню лишь 1,2 мкМ (табл. 1) [32]. Важно отметить, что у пациентов с ОА после однократного применения пКГС (1500 мг) отмечалась пиковая концентрация глюкозамина 7,17 мкМ (диапазон 3,35–22,7) в плазме и 4,34 мкМ (диапазон 3,22–18,1) в синовиальной жидкости [31, 33]. Исследования механизма действия подтверждают роль пКГС как препарата, влияющего на симптомы и структуру сустава при ОА путем вызванной глюкозамином ин-

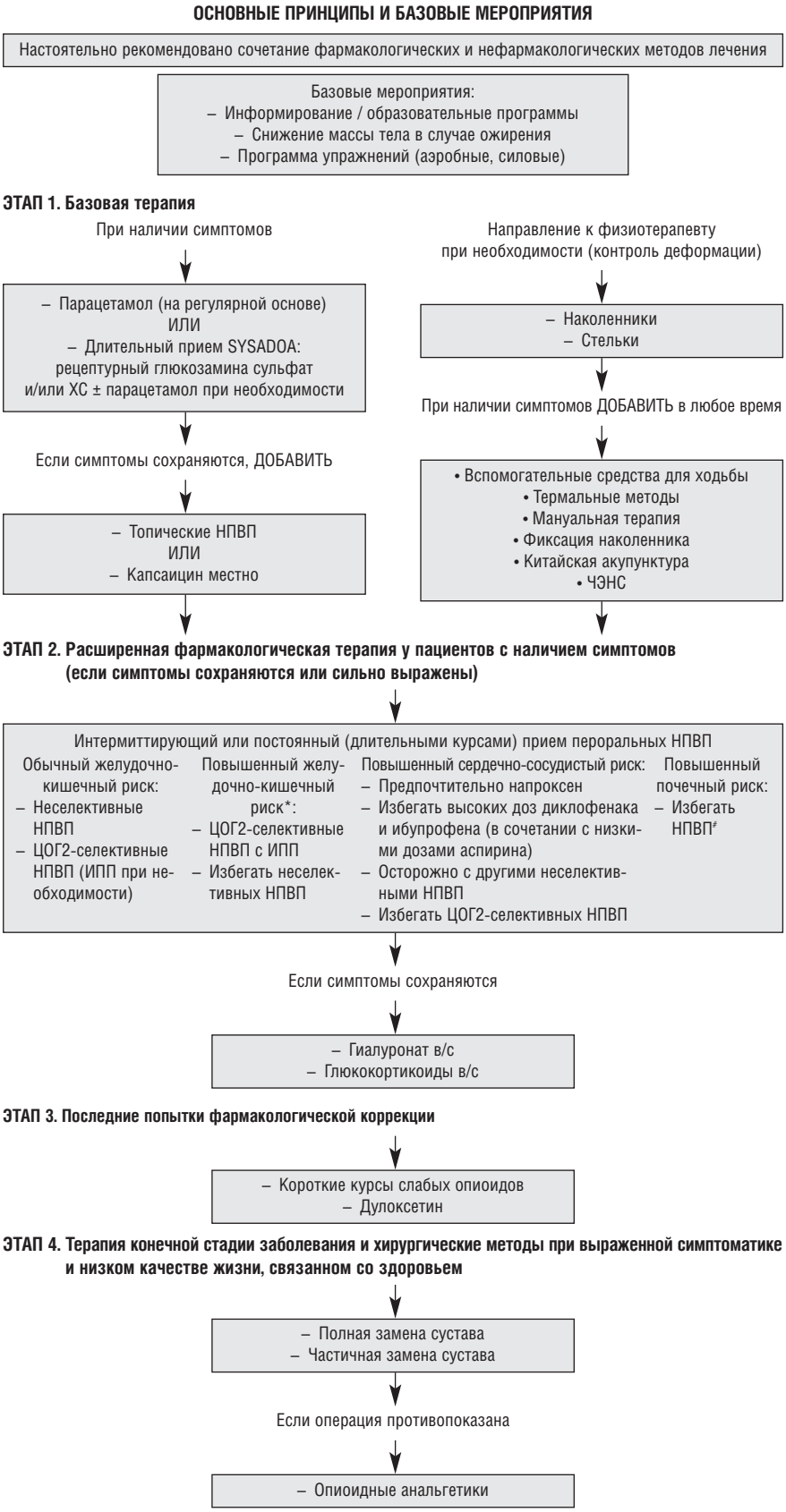


Рис. 1. Алгоритм лечения ОА КС [4]. ЦОГ2 – циклооксигеназа 2, в/с – внутрисуставно, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ИПП – ингибиторы протонной помпы, ЧЭНС – чрескожная электронейростимуляция, * – включая применение аспирина в низкой дозе, # – при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин; с осторожностью в других случаях

версии провоспалительных и дегенеративных эффектов интерлейкина 1 (ИЛ1). В частности, при оптимальной концентрации в плазме около 10 мкМ пКГС ингибирует ИЛ1-индуцированную экспрессию генов, участвующих в патофизиологических механизмах воспаления суставов и разрушения тканей [34].

Эффективность в отношении симптомов остеоартрита

В кокрановском обзоре 25 рандомизированных контролируемых исследований всех препаратов глюкозамина у 4963 пациентов с ОА отмечается: «...только оценивающие препарат Ротта исследования показали, что глюкозамин превосходит плацебо при лечении боли и функциональных нарушений» [19]. В целом, в метаанализе не удалось показать какой-либо эффект глюкозамина в отношении боли (стандартизованное среднее различие [SMD] -0,16; 95% ДИ от -0,36 до 0,04). При отдельном анализе только исследований по применению безрецептурного глюкозамина (не пКГС) также не удалось показать преимущество глюкозамина перед плацебо (ПЛ) в отношении боли (SMD -0,05; 95% ДИ от -0,15 до 0,05). С другой стороны, при анализе исследований было выявлено, что пКГС превосходит ПЛ в отношении боли (SMD -1,11; 95% ДИ от -1,66 до -0,57) и функции (SMD по индексу Лекена -0,47; 95% ДИ от -0,82 до -0,12) [19]. Превосходство препарата пКГС подтверждено анализом трех исследований пКГС высокого качества (оценка по шкале Джадада 5) «с низким уровнем риска систематической ошибки» [22, 23, 35], в котором расчетная общая ВЭ пКГС для боли составила 0,27 (95% ДИ 0,12–0,43) [20, 21].

Хотя ВЭ пКГС является средней, она выше, чем эффект ВЭ парацетамола (0,14), что подтверждается прямым сравнительным исследованием [35], и равна ВЭ НПВП (0,32; 95% ДИ 0,24–0,39) [9, 36]. Кроме того, был показан значительный эффект пКГС на функцию сустава, с ВЭ 0,33 (95% ДИ 0,17–0,48) по шкале для функции индекса выраженности остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастер (Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC) и 0,38 (95% ДИ 0,18–0,57) по индексу Лекена [20].

Эффективность в отношении модификации течения заболевания

Долгосрочные исследования показали значимое уменьшение сужения суставной щели (ССЩ) при применении пКГС в течение 3 лет по сравнению с ПЛ [22, 23]. Отсутствие прогрессирования ССЩ в течение 2–3 лет, определенное по пороговому значению 0,5 (0,3–0,7) мм, показало прогностическое значение >90% для отсутствия операции по замене сустава [37] и было предложено в качестве суррогатного маркера для полной замены сустава (ПЗС) [38]. Доля пациентов с тяжелым ССЩ (>0,5 мм) была статистически значимо снижена в обоих базовых 3-летних исследованиях пКГС: от половины (15% против 30% в группе ПЛ; p=0,013) [22] до 2/3 (5% против 14% в группе ПЛ; p=0,05) [23]. В течение 3 лет терапии в группе ПЛ отмечалось прогрессирующее ССЩ, которое не наблюдалось в группе пКГС (табл. 2) [22, 23]. Более того, применение пКГС в течение как минимум 12 мес задерживало необходимость операции на суставе (p=0,026); за 5-летний период последующего наблюдения ПЗС проводили у вдвое большего числа пациентов в группе ПЛ по сравнению с группой пКГС – относительный риск (ОР) 0,43; 95% ДИ 0,20–0,92 [30].

Исследования в российской клинической практике

Исследования в реальной клинической практике в России подтверждают результаты, полученные в контролируемых клинических исследованиях. В России пКГС применяют в виде курса из трех внутримышечных (в/м) инъекций в неделю в течение 1 мес (400 мг) с последующим применением пероральной лекарственной формы в дозе 1500 мг 1 раз в день. Относительная биодоступность глюкозамина при в/м инъекциях составляет 93%, в то время как при пероральном применении – только 44% по причине пресистемного метаболизма в печени [39]. Среди пациентов с ОА КС от I до III радиологической стадии (n=155), получавших в/м инъекции пКГС (400 мг 2 раза в неделю) или ПЛ в рандомизированном исследовании, у 50% пациентов через 6 нед отмечался ответ на применение пКГС (снижение индекса Лекена на 3 балла и более); это было статистически значимо выше, чем частота ответа в группе ПЛ (51% против 30% соответственно; p=0,015) [40]. В исследованиях в реальной клинической практике применение пКГС в/м (3 раза в неделю) в течение 1 мес с последующим пероральным применением показало снижение боли, по оценке пациентами, около 50% по визуальной аналоговой шкале (ВАШ 0–100 мм; снижение с 95 до 54 мм) и позволило некоторым пациентам возобновить физическую активность (такую как скандинавская ходьба).

Таблица 1 Фармакокинетические параметры пКГС (1500 мг 1 раз в день) и ГГ (1500 мг 1 раз в день или 500 мг 3 раза в день). По материалам S. Persiani и соавт., 2005 [31] и C.G. Jackson и соавт., 2010 [32]

Показатель	пКГС 1500 мг 1 раз в день, равновесное состояние	ГГ 1500 мг 1 раз в день, однократная доза	ГГ 500 мг 3 раза в день, равновесное состояние
C_{max} (среднее):			
нг/мл	1602±425	492±161	211±93
мкМ	8,9±2,4	2,7±0,9	1,2±0,5
$T_{1/2}$, ч	15	2,51±1,84	3,94±2,41

В России было проведено открытое исследование по сравнению различных методов фармакотерапии ОА. Пациенты с ОА (n=80) были рандомизированы на четыре группы лечения, включая: парацетамол (до 2 г/сут), пКГС (1500 мг/сут), ХС (1000–1500 мг/сут) и мелоксикам (7,5–15 мг/сут) в течение 18 мес [41]. Доля отвечающих на лечение по OMERACT-OARSI была наиболее высокой в группе мелоксикама (100%), составила 90% в группах пКГС и ХС и 75% в группе парацетамола. Среднее ССЩ, измеренное в конце исследования, было значимо более низким в группе пКГС (-0,07; p=0,0002), ХС (-0,1; p=0,004) и мелоксикама (-0,06; p=0,006) по сравнению с ПЛ (-0,37). Кроме того, доля пациентов без тяжелого ССЩ (⩾0,5 мм в медиальной области КС) была самой низкой в группе пКГС по сравнению с тремя другими группами (рис. 2) [41].

Фармакоэкономика

Фармакоэкономические преимущества длительного применения пКГС показаны в исследованиях в реальной клинической практике, в которых отмечали снижение необходимости сопутствующего применения анальгетиков и НПВП на 36–50% [30, 42], а также снижение использования ресурсов здравоохранения, включая визиты к врачу и обследования (табл. 3) [30]. Анализ экономической эффективности в 6-месячном исследовании с использованием коэффициента эффективности затрат показал, что пКГС является высоко рентабельным методом лечения пациентов с первичным ОА КС по сравнению с парацетамо-

Таблица 2 Предотвращение ССЩ при ОА КС при применении пКГС в течение 3 лет. По материалам J.Y. Reginster и соавт., 2001 [22] и K. Pavelka и соавт., 2002 [23]

J.Y. Reginster и соавт., 2001 [22]	ПЛ (n=106)	пКГС (n=106)	Различие	Значение p
ШСЩ при включении в исследование, мм (среднее ± СО)	3,95±1,24	3,82±1,32	–	–
ССЩ за 3 года, мм (среднее и 95% ДИ)	-0,40 (от -0,56 до -0,24)	-0,07 (от -0,22 до 0,07)	0,33 (от 0,12 до 0,54)	0,003
K. Pavelka и соавт., 2002 [23]	**ПЛ (n=101)**	**пКГС (n=101)**	**Различие**	**Значение p**
ШСЩ при включении в исследование, мм (среднее ± СО)	3,63±1,57	3,89±1,48	–	–
ССЩ за 3 года, мм (среднее и 95% ДИ)	-0,19 (от -0,29 до -0,09)	0,04 (от -0,06 до 0,14)	0,23 (0,09–0,37)	0,001

Примечание. ШСЩ – ширина суставной щели, СО – стандартное отклонение.

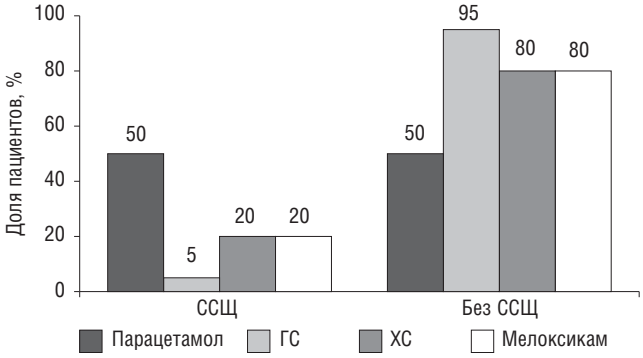


Рис. 2. Доля пациентов (%) с выраженным ССЩ (⩾0,5 мм) в медиальной области КС после медикаментозного лечения парацетамолом (до 2 г/сут), пКГС (1500 мг/сут), ХС (1000–1500 мг/сут) и мелоксикамом (7,5–15 мг/сут) в течение 18 мес. Достоверность различий: для парацетамола – p<0,00001, для ГС, ХС и мелоксикама – p=0,02. По данным Е.С. Цветковой и соавт., 2015 [41]

лом и ПЛ [35, 43]. Более того, пКГС является безопасным при применении в течение длительного периода, со сравнимой с ПЛ частотой НР [19, 22, 23, 35]. Также продемонстрирована долгосрочная безопасность пКГС в отношении СС-системы даже у пациентов с ОА и сопутствующей артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией или гипергликемией [44].

Таким образом, только препараты пКГС рекомендованы в качестве средств терапии первой линии при лечении ОА КС.

Топические нестероидные противовоспалительные препараты

Топические НПВП можно применять в качестве дополнения к основному режиму терапии у пациентов с сохранением симптомов при адекватной базовой фармакологической терапии с применением SYSADOA, в случае если парацетамол для экстренной аналгезии не обеспечивает удовлетворительный контроль симптомов. Эффективность топических НПВП при ОА КС была установлена в рандомизированных исследованиях и метаанализах [45–48]. В исследованиях, проведенных в России и на Украине, изучали эффективность лечения ОА КС у 4931 пациента, у которых применяли SYSADOA в монотерапии (пКГС) или комбинацию SYSADOA (пКГС) и топических НПВП (диклофенак гель или аэсцин гель) в течение 8 нед [49]. Пациентам в группе комбинированной терапии назначали применение препаратов диклофенак гель (российские пациенты) или аэсцин гель (украинские пациенты) 2–3 раза в день местно на пораженный сустав и пКГС в/м (3 раза в неделю), затем пКГС перорально (1500 мг/сут). В исследовании было выявлено, что при применении комбинированной терапии достигается большее снижение интенсивности боли по ВАШ и шкале WOMAC, а уменьшение боли отмечалось на 3 нед раньше, чем в группе монотерапии. Наблюдалось постепенное снижение интенсивности боли в течение 8 нед исследования, общий уровень боли уменьшился от сильной боли (0,6–1,0 в начале исследования) до умеренной боли (0,2) в конце исследования для обеих групп комбинированного лечения (рис. 3).

Топические НПВП, такие как этофенамат, обладают такой же эффективностью, как пероральные НПВП [50], но с меньшим риском НР со стороны ЖКТ, хотя и с повышенным риском развития легких кожных реакций [45, 51]. Общая ВЭ для снижения боли при применении топических НПВП составила 0,44 (95% ДИ 0,27–0,62), хотя отмечались некоторые различия между препаратами (I^2=69%) [46]. Топические НПВП рекомендуют раньше пероральных НПВП по причине их меньшей системной абсорбции и лучшего профиля переносимости, они могут быть предпочтительным методом лечения, особенно у пациентов с ОА в возрасте ⩾75 лет и у пациентов с сопутствующими заболеваниями или повышенным риском НР со стороны ЖКТ, СС-системы или почек.

Выбор топических НПВП может быть принципиальным, поскольку хорошая абсорбция через кожу и накопление активного агента в ткани-мишени являются важными факторами для повышения эффективности, а низкий уровень в плазме – для минимизации системных НР и повышения переносимости препарата. Биодоступность топических НПВП различна, наибольшей биодоступностью (21%) обладает этофенамат [52], накопление которого в воспаленных тканях-мишенях отмечается на уровне, в 10 раз превышающем концентрацию в плазме [53].

Таблица 3 Использование ресурсов здравоохранения на одного пациента в год среди пациентов с ОА, которые получали пКГС в течение 5 лет, по сравнению с ПЛ. По материалам O. Bruyere и соавт., 2008 [30]

Показатель	ПЛ (n=43)	пКГС (n=58)
Средние расходы, евро (долл. США)*:		
стоимость анальгетиков	59 (77)	19 (25)
стоимость НПВП	116 (151)	63 (82)
общая стоимость препаратов для лечения ОА (включая анальгетики, НПВП и др.)	204 (265)	108 (140)
Число посещений специалиста (среднее ± СО)	2,1±0,5	1,8±0,3
Число обращений в скорую помощь по причине ОА (среднее ± СО)	17,4±6,3	6,6±2,0
Число рентгенограмм по причине ОА (среднее ± СО)	0,60±0,14	0,44±0,09
Число гастроскопий (среднее ± СО)	0,30±0,07	0,10±0,04
Общая стоимость связанных с ОА ресурсов, евро (долл. США)**	605 (786)	292 (380)***

Примечание. * – 1 евро = ок. 1,3 долл. США (2007); ** – общая стоимость включает в себя расходы на обращение за специализированной медицинской помощью (скорая помощь, специалисты), обследования (рентгенограммы, гастроскопии) и расходы на лечение (анальгетики, НПВП и т. д.); *** – p=0,024 по сравнению с ПЛ.

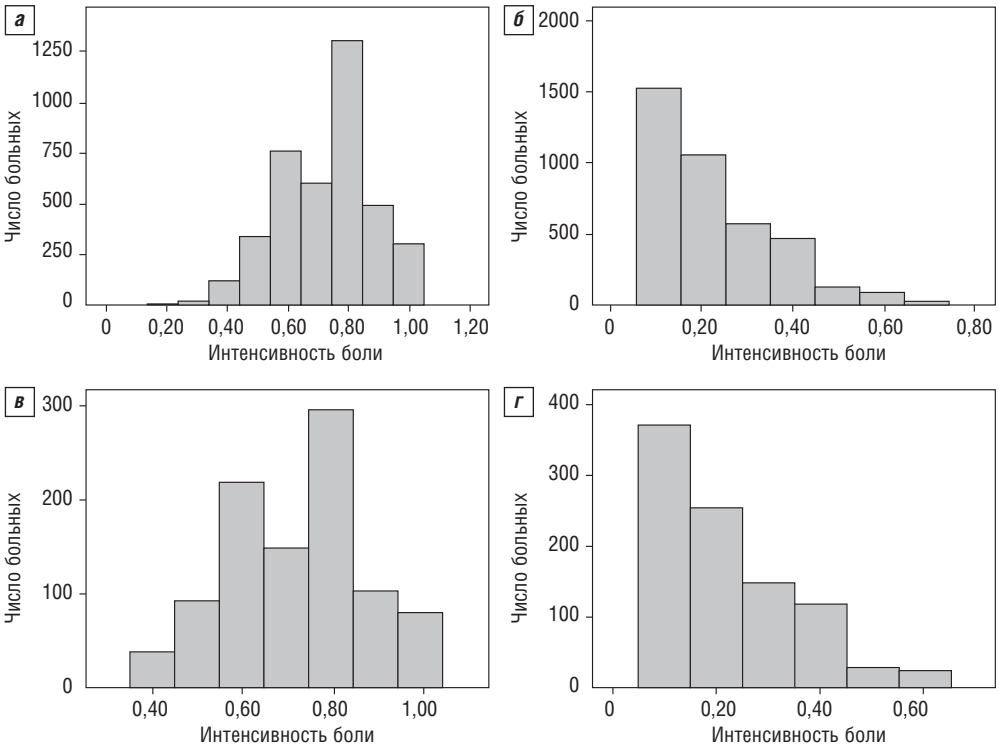


Рис. 3. Интенсивность боли: исходно *(а)* и через 8 нед комбинированной терапии препаратом диклофенак гель и пКГС в/м и перорально *(б)*; а также исходно *(в)* и через 8 нед комбинированной терапии препаратом аэсцин гель и пКГС в/м и перорально *(г)*. По данным Е.С. Цветковой и соавт., 2004 [49]

Этап 2. Расширенная фармакологическая терапия

Пероральные нестероидные противовоспалительные препараты

Если этап 1 показывает недостаточную эффективность или пациент поступает на осмотр с болью от умеренной до сильной интенсивности, может применяться расширенная фармакологическая терапия, включающая пероральные НПВП. Пероральные НПВП обладают умеренным действием на боль (ВЭ 0,29; 95% ДИ 0,22–0,35), которое выше эффекта парацетамола (ВЭ 0,14) [9]. При этом эффективность НПВП выше у пациентов с более тяжелым течением ОА [54]. Селективные в отношении ЦОГ2, частично селективные или неселективные НПВП обладают одинаковой эффективностью в отношении контроля боли [45]. Однако отмечаются существенные различия между отдельными препаратами по соотношению пользы и риска, которое в основном зависит от их профиля безопасности для ЖКТ и СС-системы.

Важен надлежащий выбор пероральных НПВП. Их применение связано с увеличением риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ в 3–5 раз [55, 56]. Высокий риск при применении индометацина может быть уменьшен путем использования ацеметацина, неактивной формы препарата, которая в меньшей степени ингибирует ЦОГ1 в слизистой оболочке желудка, что приводит к снижению частоты НР со стороны ЖКТ примерно на 1/3 [57]. Ацеметацин также показал эффективность при ОА КС, аналогичную таковой целекоксиба, с низкой частотой НР [58]. Целекоксиб и ибупрофен обладают низким относительным риском развития НР со стороны ЖКТ по сравнению с другими НПВП [59], в то время как набуметон связан с 10-кратным снижением подобных осложнений по сравнению с другими НПВП [60, 61].

До принятия решения относительно лечения следует оценить факторы риска для пациента и соотношение пользы и риска данного метода терапии. Некоторые факторы повышают риск НР со стороны ЖКТ, включая более старший возраст, язвенную болезнь в анамнезе и сопутствующее применение глюкокортикоидов, аспирина или антикоагулянтов [62, 63]. У пациентов с низким (обычным) риском со стороны ЖКТ вопрос о назначении неселективных НПВП с применением или без применения ИПП или селективных в отношении ЦОГ2 НПВП должен решать врач-клиницист (см. рис. 1) [4]. У пациентов с повышенным желудочно-кишечным риском, в том числе у получающих сопутствующую терапию аспирином в низкой дозе, следует избегать назначения неселективных НПВП, а ЦОГ2-селективные НПВП следует сочетать с ИПП [64].

Все пероральные НПВП повышают риск серьезных СС-явлений [65], их применения следует избегать у пациентов с высоким СС-риском. Единственным исключением является напроксен, который можно использовать при необходимости применения НПВП у пациентов с повышенным СС-риском [65, 66]. Пероральных НПВП следует избегать у пациентов с повышенным почечным риском, например при хронических заболеваниях почек с расчетной скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин [4].

Консенсусная группа рекомендует применение НПВП в наименьшей эффективной дозе в течение наименьшего возможного периода времени, необходимого для контроля симптомов, периодически или длительными непрерывными курсами. В случае недостаточного контроля симптомов не рекомендуется применение комбинации НПВП, поскольку отсутствуют данные о наличии дополнительных преимуществ, а также по причине повышенного риска развития НР и повышения стоимости лечения.

Хотя смена НПВП может быть эффективной, консенсусная группа не рекомендует множественные последовательные курсы НПВП до рассмотрения других вариантов лечения. В случае противопоказаний к применению НПВП или если симптомы сохраняются, несмотря на использование НПВП, может быть назначено в/с введение препаратов (см. рис. 1).

Гиалуроновая кислота

Повышение вязкости синовиальной жидкости при в/с применении гиалуроновой кислоты (ГК) является эффективным методом лечения ОА КС с положительным влиянием на боль, функцию и общую оценку пациентами [67]. Кроме того, в/с введение ГК может отсрочить необходимость операции по ПЗКС приблизительно на 2 года [68–70]. Для ГК показана ВЭ 0,63 по сравнению с пероральным применением ПЛ [71]. В/с введение само по себе показывает ВЭ 0,29; несмотря на это для в/с применения ГК показана статистически значимая ВЭ на боль (0,34; 95% байесовский доверительный интервал [CrI] от 0,26 до 0,42) через 3 мес [71]. ВЭ в/с применяемых ГК на боль статистически значимо не отличается от таковой для применения НПВП в течение 12 нед [72], но в/с введение ГК показывает более благоприятный профиль безопасности. Наиболее частой НР является боль в месте введения. Таким образом, в/с форма ГК может быть хорошей альтернативой НПВП при ОА КС у пожилых пациентов или при высоком риске вызванных НПВП НР.

ГК не является быстродействующим препаратом, но обладает значительным длительным эффектом на боль и функцию КС по сравнению с ПЛ ($p<0,001$), продолжающимся от 4 до 26 нед [73, 74]. В/с введение глюкокортикоидов обладает большей эффективностью по снижению боли в краткосрочном периоде (до 4 нед), в то время как в период свыше 8 нед после в/с инъекции ГК показывает более выраженный эффект с большей продолжительностью действия [75]. Большая часть прямых сравнительных клинических исследований не выявила различий симптоматического действия между препаратами ГК с различной молекулярной массой (ММ) [76–80]. Однако сетчатая ГК с высокой ММ (гиланы) вдвое чаше вызывает местные НР (ОР 1,91; 95% ДИ 1,04–3,49) и покраснение (ОР 2,04; 95% ДИ 1,18–3,53) по сравнению с ГК со средней или низкой ММ [81].

Предполагается, что механизм действия экзогенной ГК реализуется в две стадии: механическую и фармакологическую [75, 82]. Инъекции ГК приводят к повышению вязкости синовиальной жидкости [83, 84] и могут вызывать биосинтез эндогенной ГК и компонентов внеклеточного матрикса [85], на который влияют концентрация и ММ ГК [85, 86]. Оптимальная стимуляция биосинтеза ГК происходит при применении ГК со средней ММ, которая связывается с рецепторами синовиальных фибробластов; данное связывание может быть ограничено стерическим объемом ГК с высокой ММ, а для ГК с низкой ММ отмечается только слабое связывание [85]. В одном крупном исследовании ГК со средней ММ (Гоу-Он®, Роттафарм/Меда) по сравнению с ГК с низкой ММ (Гиалган®, Фидия Фарма), при применении ГК со средней ММ отмечалось статистически значимо более выраженное снижение боли через 6 мес ($p=0,021$) [87], что может объясняться дополнительным действием по стимуляции эндогенной продукции ГК. Симптоматическое действие ГК со средней ММ (Гоу-Он®) было подтверждено в небольшом исследовании с участием 20 пациентов с ОА КС (на базе Городской больницы г. Ростов-на-Дону), в котором 5-недельный курс инъекций ГК привел к стойкому снижению боли и улучшению функции КС по крайней мере в течение 16 нед после окончания терапии, при отсутствии системных реакций или осложнений [88].

Хотя требуются дальнейшие исследования для определения того, в каких группах пациентов с ОА в/с введение ГК будет наиболее эффективным, консенсусная группа рекомендует в/с применение ГК у пациентов с ОА КС легкой и умеренной тяжести, а также более тяжелым пациентам, которым противопоказана ПЗС или которые желают отложить операцию. В/с использование ГК при ОА КС следует применять только после купирования острого воспаления. У таких пациентов можно использовать в/с введение глюкокортикоидов в качестве первой линии терапии при воспалительном выпоте в коленном суставе.

Этап 3. Последние попытки фармакологической коррекции

Последним вариантом фармакологической коррекции для пациента с выраженной симптоматикой являются короткие курсы слабых опиоидов, таких как трамадол. Антидепрессанты, включая дулоксетин, часто используют при хронических болевых синдромах, поскольку они воздействуют на центральное звено передачи болевого импульса (т. е. на нейромедиаторы серотонин и норадреналин), хотя существует немного свидетельств такого эффекта при ОА, с высокой частотой НР [89, 90]. Трамадол и дулоксетин не следует применять совместно по причине перекрывающегося действия на нейромедиаторы центральной боли.

Трамадол

Трамадол является синтетическим агонистом опиоидных рецепторов центрального действия, которое реализуется через слабые опиоидные и неопиоидные механизмы [91]. Следовательно, трамадол редко вызывает НР, обычно связанные с опиоидными препаратами. Наиболее частыми НР при применении трамадола являются тошнота и головная боль, которые могут отмечаться в период лечения и при неоптимальном купировании боли [92, 93]. Имеются доказательства, что краткосрочное применение трамадола эффективно при тяжелом симптоматическом ОА при надлежащем назначении. Лечение ОА КС короткими курсами трамадола снижает боль и скованность, улучшает функцию сустава и общее самочувствие пациента со значительной динамикой общей оценки пациентами по сравнению с ПЛ [94, 95].

Лекарственные формы трамадола с замедленным высвобождением (ЗВ) предпочтительны, поскольку они связаны с меньшей частотой побочных эффектов [96]. Лекарственная форма трамадола в капсулах с микропеллетами на несколько единиц с ЗВ (Меда) обеспечивает длительное поддержание эффективного уровня трамадола в плазме с низкой вариабельностью скорости и степени абсорбции [97], таким образом предотвращая высокие пики концентрации в плазме, связанные с НР, которые отмечаются для лекарственных форм с немедленным высвобождением [96, 97]. Кроме того, для повышения переносимости и минимизации случаев прекращения терапии по причине НР рекомендуется медленное повышение дозы трамадола с ЗВ от 50 до 100 мг 2 раза в день в течение 7 дней [98].

Этап 4. Терапия конечной стадии заболевания и хирургические методы

Полный обзор и обсуждение хирургических методов, применяемых на конечной стадии ОА КС, выходит за рамки данного совместного заключения. ПЗС является экономически эффективной, если применение предыдущих методов не дало результатов и отмечается значительное ухудшение качества жизни, связанного со здоровьем [99]. ПЗС очень эффективна при тяжелом течении ОА КС и характеризуется высоким соотношением польза/риск, если пациенты тщательно отобраны [8]. Частичная замена КС является эффективной, если заболевание ограничено одним отделом КС [100]; однако она связана с более высокой частотой повторных вмешательств, чем ПЗС [101].

Существуют различные методы восстановления дефектов суставного хряща и снижения нагрузки на поверхность сустава на ранних стадиях артрита [102]. Тем не менее доказательные данные высокого качества отсутствуют [103]. В настоящее время разница эффективности различных методов остеотомии не доказана [104] и недостаточно данных рандомизированных исследований для определения наилучших методов восстановления костно-хрящевых дефектов [105]. Долгосрочные данные показывают, что функция сустава может улучшиться после некоторых видов имплантации аутогенных хондроцитов (autologous chondrocyte implantation, ACI) [106, 107].

В исследованиях, проведенных в России, изучали послеоперационную терапию, осуществляемую с целью функционального восстановления после малоинвазивной операции по поводу ОА КС (на базе Городской больницы г. Ростов-на-Дону) [108, 109]. Пациентам с ОА КС (n=96; оценка 2–3 по классификации Келлгрена – Лоуренса и локальные дефекты суставного хряща 3–4 по классификации Аутербриджа) проводили мозаичную аутохондропластику, которая оказалась эффективной в плане восстановления локальных дефектов суставной поверхности. После мозаичной пластики (МП) пациенты могли получать пКГС в течение 2 лет или контрольную терапию (НПВП для купирования симптомов). Использование пКГС в послеоперационном периоде продемонстрировало положительный медленный структурно-модифицирующий эффект на гиалиновый хрящ и значительное улучшение функции в среднесрочном периоде, оцениваемое по функциональной шкале Международного комитета по документации (International Knee Documentation Committee, IKDC) обследования КС. Средняя оценка IKDC через 2 года составила 50,5±4,98 для МП + пКГС и 42,33±6,69 для МП + НПВП.

Наконец, для пациентов с выраженной симптоматикой, которым операция противопоказана, последний метод фармакологической коррекции заключается в применении классических опиоидов перорально или трансдермально, однако их невысокий или умеренный эффект перевешивает значительное повышение риска НР [110].

Заключение

Оценка доказательной базы международной рабочей группой ESCEO впервые представлена в виде поэтапного мультимодального алгоритма лечения для практического ведения пациентов с ОА КС (см. рис. 1) [4]. Наша группа российских ревматологов и хирургов-ортопедов рассмотрела алгоритм ESCEO и сочла его в целом аналогичным нашей российской практике лечения. Таким образом, как описано в данной статье, мы поддерживаем принципы алгоритма ESCEO и достигли консенсуса в отношении рекомендаций по поэтапному мультимодальному лечению ОА КС в России. В клинической практике лечение должно быть основано на индивидуальной оценке пациента с учетом его потребностей и предпочтений или субъективной интерпретации доказательств врачом. В будущем определение профилей пациентов может привести к более персонифицированной медицинской помощи, с более направленным лечением ОА. На текущий момент российская консенсусная группа поддерживает вышеописанный поэтапный подход к фармакологической терапии ОА КС.

В ходе этапа 1 в дополнение к немедикаментозной базовой терапии рекомендовано применение SYSADOA, с использованием только препаратов пКГС (Роттафарм/Меда) или рецептурного ХС, с добавлением парацетамола краткими курсами в качестве быстродействующего анальгетика. Важно отметить, что, хотя существует множество лекарственных форм глюкозамина, при применении различных препаратов был получен различный эффект. Доказательства симптоматического действия имеются только для препаратов пКГС, с большей ВЭ для боли, чем у парацетамола, и аналогичной таковой НПВП, в то время как ВЭ для других лекарственных форм глюкозамина достаточно низкая. Таким образом, при ОА КС мы рекомендуем применение препаратов пКГС. Топические НПВП могут быть включены в схему лечения для дополнительной аналгезии, поскольку их симптоматическое действие аналогично таковому пероральных НПВП, но с большей системной безопасностью. Чтобы быть эффективными, топические НПВП должны обладать высокой абсорбцией и биодоступностью. Этофенамат рекомендован по причине его высокой абсорбции и наибольшей биодоступности среди топических НПВП, наряду с доказательствами накопления в синовиальной ткани.

Пероральные НПВП сохраняют центральную роль на этапе 2, расширяя возможности фармакологической терапии у пациентов с сохраняющимися симптомами. НПВП как класс является гетерогенным, между различными пероральными НПВП отмечаются значительные различия по риску НР со стороны ЖКТ или СС-системы. Среди пероральных НПВП ацеметацин и набуметон могут быть рекомендованы по причине их сравнимой эффективности и низкой частоты возникновения НР. Стратификация пациентов и тщательный выбор подходящей терапии могут помочь минимизировать риски и добиться надлежащей клинической эффективности. Внутрисуставное применение препаратов представляет собой следующий этап алгоритма для пациентов с недостаточной эффективностью предшествующих методов лечения. В/с введение ГК можно четко отграничить от в/с введения глюкокортикоидов по продолжительности вызываемого эффекта, который сохраняется до 6 мес после короткого еженедельного курса инъекций. Имеются некоторые данные, что выбор препарата ГК для в/с введения может повлиять на величину полученного клинического эффекта. Наряду с повышением вязкости синовиальной жидкости, ГК со средней ММ может вызывать биосинтез ГК, демонстрирует большую эффективность по сравнению с ГК с низкой ММ и меньшее число НР по сравнению с сетчатой ГК с высокой ММ.

На этапе 3 перечислены последние варианты фармакологической коррекции до операции, которые включают краткие курсы слабых опиоидов, таких как трамадол. Применение лекарственных форм с ЗВ с использованием мультипеллетной технологии и титрование дозы трамадола могут снизить частоту возникновения НР, обычно связанных с применением опиоидов, и минимизировать число случаев прекращения терапии при сохранении устойчивой эффективности.

Таким образом, настоящее руководство представляет собой научно обоснованные и простые советы по определению порядка лечения у пациентов с ОА КС для практического применения в российской клинической практике.

Благодарности

Все авторы соответствуют критериям ICMJE для авторства данной рукописи. Все авторы участвовали в составлении или критическом обзоре статьи, и все авторы утвердили окончательную версию, направленную на публикацию. Авторы не получали плату за написание данной статьи.

Редакционная подготовка данной рукописи проводилась Лизой Баттл (Lisa Buttle), PhD, Medscript Ltd., и была оплачена компанией Meda AB.

Услуги перевода предоставлены «Агентством медицинского перевода MED.Solution».

Раскрытие финансовых/других отношений

Никто из авторов не связан соответствующими финансовыми и нефинансовыми отношениями, значимыми для авторства данной статьи.

О. Бруйер (O. Bruyere) получал гранты от IBSA, Merck Sharp and Dohme (MSD), Nutraveris, Novartis, Pfizer, Rottapharm, Servier и Theramex; выплаты за консалтинговые услуги или лекции от Bayer, Genevrier, IBSA, Rottapharm, Servier, SMB и TRB Chemedica.

К. Купер (C. Cooper) получал выплаты за консалтинговые услуги и гонорары от Alliance for Better Bone Health, Amgen, Eli Lilly, GlaxoSmithKline (GSK), Medtronic, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Servier, Takeda и UCB.

Ж.-Ив Реджинстер (J-Y. Reginster) получал выплаты за консалтинговые услуги от Servier, Novartis, Negma, Lilly, Wyeth, Amgen, GSK, Roche, Merckle, Nycomed-Takeda, NPS, IBSA-Genevrier, Theramex, UCB, Asahi Kasei, Endocyte; гонорары за лекции от: MSD, Lilly, Rottapharm, IBSA, Genevrier, Novartis, Servier, Roche, GSK, Merckle, Teijin, Teva, Analis, Theramex, Nycomed, NovoNordisk, Ebewee Pharma, Zodiac, Danone, Will Pharma, Amgen; и гранты от Bristol Myers Squibb, MSD, Rottapharm, Teva, Roche, Amgen, Lilly, Novartis, GSK, Servier, Pfizer, Theramex, Danone, Organon, Therabel, Boehringer, Chiltern, Galapagos.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):10-2 [Balabanova RM, Erdes Sh F. Trends in prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 adult population of the Russian Federation over 2000-2010. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):10-2 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-702
2. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120-4 [Balabanova RM, Erdes ShF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012-2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124
3. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4-13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529
4. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
5. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1145-55. doi: 10.1136/ard.2003.011742
6. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res*. 2012;64(4):465-74. doi: 10.1002/acr.21596
7. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003
8. National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis care and management in adults: Methods, evidence and recommendations. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2014 February. Report No.: CG177.
9. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(4):476-99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013
10. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016 May 21;387(10033):2093-105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2. Epub 2016 Mar 18.
11. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):552-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914
12. Kahan A, Uebelhart D, de Vathaire F, et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):524-33. doi: 10.1002/art.24255
13. Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2(2):95-104. doi: 10.1177/1759720X09359104
14. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. *Arthritis Rheum*. 2001;44(11):2539-47. doi: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2539::AID-ART434>3.0.CO;2-T

15. Maheu E, Mazieres B, Valat JP, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month followup demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum*. 1998;41(1):81-91. doi: 10.1002/1529-0131(199801)41:1<81::AID-ART11>3.0.CO;2-9
16. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO. *Drugs Aging*. 2016;33(2):75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4
17. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, et al. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD005117. doi: 10.1002/14651858.cd005117.pub3
18. De Wan M, Volpi G, inventors; Rottapharm, assignee. Method of preparing mixed glucosamine salts. USA patent 5,847,107. 1998.
19. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD002946.
20. Reginster JY. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7):2105-10. doi: 10.1002/art.22852
21. Eriksen P, Bartels EM, Altman RD, et al. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(12):1844-55. doi: 10.1002/acr.22376
22. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001;357(9252):251-6. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03610-2
23. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2113-23. doi: 10.1001/archinte.162.18.2113
24. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354(8):795-808. doi: 10.1056/NEJMoa052771
25. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792
26. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):851-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954
27. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):547-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906
28. Persiani S, Rovati LC, Pastorini E, et al. Pharmacokinetics of glucosamine in man after oral administration of crystalline glucosamine sulfate or glucosamine hydrochloride alone or incombination with chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(Suppl. C):C223. doi: 10.1016/S1063-4584(07)62043-3
29. Altman RD. Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2009;2(4):359-71. doi: 10.1586/ecp.09.17
30. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(2):254-60. doi: 10.1016/j.joca.2007.06.011
31. Persiani S, Roda E, Rovati LC, et al. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(12):1041-9. doi: 10.1016/j.joca.2005.07.009
32. Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, et al. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(3):297-302. doi: 10.1016/j.joca.2009.10.013
33. Persiani S, Rotini R, Trisolino G, et al. Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(7):764-72. doi: 10.1016/j.joca.2007.01.019
34. Chiusaroli R, Piepoli T, Zanelli T, et al. Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:939265. doi: 10.1155/2011/939265
35. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):555-67. doi: 10.1002/art.22371
36. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2004;329(7478):1317. doi: 10.1136/bmj.38273.626655.63
37. Altman RD, Abadie E, Avouac B, et al. Total joint replacement of hip or knee as an outcome measure for structure modifying trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(1):13-9. doi: 10.1016/j.joca.2004.10.012
38. Cooper C, Adachi JD, Bardin T, et al. How to define responders in osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(6):719-29. doi: 10.1185/03007995.2013.792793
39. Setnikar I, Rovati LC. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate. A review. *Arzneimittelforschung*. 2001;51(9):699-725.
40. Reichelt A, Forster KK, Fischer M, et al. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(1):75-80.
41. Цветкова ЕС, Ионичeнок НГ, Денисов ЛН. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):63-8. [Tsvetkova ES, Ionichenok NG, Denisov LN. Current pharmacology for knee osteoarthritis: specific features of symptomatic and disease modifying effects. Communication 1. Specific features of the symptomatic effects of current drugs to treat knee osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):63-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-63-68
42. Rovati LC, Girolami F, D'Amato M, et al. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: results from the Pharmaco-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl.):S34-S41. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.10.009
43. Scholtissen S, Bruyere O, Neuprez A, et al. Glucosamine sulphate in the treatment of knee osteoarthritis: cost-effectiveness comparison with paracetamol. *Int J Clin Pract*. 2010;64(6):756-62. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02362.x
44. Palma Dos Reis R, Giacovelli G, Girolami F, et al. Crystalline glucosamine sulfate in the treatment of osteoarthritis: evidence of long-term cardiovascular safety from clinical trials. *Open Rheumatol J*. 2011;5:69-77. doi: 10.2174/1874312901105010069
45. Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, et al. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. October 2011. Rockville MD. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0016485/pdf/TOC.pdf. Last accessed June 1, 2016.
46. Lin J, Zhang W, Jones A, et al. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2004;329(7461):324. doi: 10.1136/bmj.38159.639028.7C

47. Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2004;31(10):2002-12.
48. Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, et al. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain*. 2009;143(3):238-45. doi: 10.1016/j.pain.2009.03.008
49. Цветкова ЕС, Панасюк ЕЮ, Ионичeнок НГ. Глюкозамин сульфат (дона) в терапии гонартроза: возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):7 [Tsvetkova ES, Panasyuk EY, Ionichenok NG. Glucosamine sulfate (Dona) in the treatment of gonarthrosis: possibilities and perspectives. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(2):7 (In Russ.)].
50. Pelster B. Osteoarthritis of the knee: percutaneous vs. oral treatment. In: Pelster B, editor. Topics in Arthritis and Rheumatism. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995. P. 9-12.
51. Underwood M, Ashby D, Cross P, et al. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study. *BMJ*. 2008;336(7636):138-42. doi: 10.1136/bmj.39399.656331.25
52. Rechziegler H. Perkutane Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika. *Therapiewoche*. 1986;36:4674-83.
53. Walde HJ. Konzentration von Etofenamat in intra- und periartikulä ren Geweben nach perkutaner Applikation beim Menschen. Topische Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika. 4. Int. Etofenamat-Symposium vom 18.-21.6.1987 in Stresa, Italien: pmi-Verlag Frankfurt/Main: Der neue Weg; 1987. P. S91-4.
54. Pincus T, Koch G, Lei H, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(8):931-9. doi: 10.1136/ard.2003.020313
55. Henry D, McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl*. 2003;(135):43-9.
56. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res*. 2001;3(2):98-101. doi: 10.1186/ar146
57. Chou CT, Tsai YY. A double-blind, randomized, controlled parallel group study evaluating the efficacy and safety of acemetacin for the management of osteoarthritis. *Int J Clin Pharm Res*. 2002;12(1):1-6.
58. Leeb BF, Bucsi L, Keszthelyi B. Behandlung der gonarthrose. Wirksamkeit und verträ glichkeit von retardiertem acemetacin im vergleich zu celecoxib. *Orthopede*. 2004;33:1032-41.
59. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127-46. doi: 10.1007/BF03261999
60. Freston JW. Rationalizing cyclooxygenase (COX) inhibition for maximal efficacy and minimal adverse events. *Am J Med*. 1999;107(6A):78S-88S. doi: 10.1016/S0002-9343(99)00371-X
61. Lipani JA, Poland M. Clinical update of the relative safety of nabumetone in long-term clinical trials. *Inflammopharmacology*. 1995;3:351-61. doi: 10.1007/BF02668031
62. Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. *Am J Ther*. 2000;7(2):115-21. doi: 10.1097/00045391-200007020-00008
63. Hunt RH, Barkun AN, Baron D, et al. Recommendations for the appropriate use of anti-inflammatory drugs in the era of the coxibs: defining the role of gastroprotective agents. *Can J Gastroenterol*. 2002;16(4):231-40. doi: 10.1155/2002/516092
64. Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2007;369(9573):1621-6. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60749-1
65. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
66. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126(16):1955-63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112607
67. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD005321. doi: 10.1002/14651858.cd005321.pub2
68. Waddell DD, Bricker DC. Total knee replacement delayed with Hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(2):113-21. doi: 10.18553/jmcp.2007.13.2.113
69. Mar J, Romero Jurado M, Arrospide A, et al. [Cost-analysis of viscosupplementation treatment with hyaluronic acid in candidate knee replacement patients with osteoarthritis]. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2013;57(1):6-14 (In Span.). doi: 10.1016/j.recot.2012.08.006
70. Altman R, Lim S, Steen RG, et al. Correction: Hyaluronic acid injections are associated with delay of total knee replacement surgery in patients with knee osteoarthritis: Evidence from a Large U.S. Health Claims Database. *PLoS One*. 2016;11(1):e0148591. doi: 10.1371/journal.pone.0148591
71. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):46-54. doi: 10.7326/M14-1231
72. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, et al. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):593-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002
73. Miller LE, Block JE. US-approved intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013;6:57-63.
74. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(6):611-9. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014
75. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(12):1704-11. doi: 10.1002/art.24925
76. Karlsson J, Sjogren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(11):1240-8. doi: 10.1093/rheumatology/41.11.1240
77. Kirchner M, Marshall D. A double-blind randomized controlled trial comparing alternate forms of high molecular weight hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(2):154-62. doi: 10.1016/j.joca.2005.09.003
78. Juni P, Reichenbach S, Trelle S, et al. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3610-9. doi: 10.1002/art.23026
79. Pavelka K, Uebelhart D. Efficacy evaluation of highly purified intra-articular hyaluronic acid (Sinovial(R) vs hylan G-F20

[Synvisc(R)]) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. A double-blind, controlled, randomized, parallel-group non-inferiority study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(11):1294-300. doi: 10.1016/j.joca.2011.07.016
80. Maheu E, Zaim M, Appelboom T, et al. Comparative efficacy and safety of two different molecular weight (MW) hyaluronans F60027 and Hylan G-F20 in symptomatic osteoarthritis of the knee (KOA). Results of a non inferiority, prospective, randomized, controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(3):527-35.
81. Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;57(8):1410-8. doi: 10.1002/art.23103
82. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, et al. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006;33(5):946-50.
83. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(1):10-37. doi: 10.1053/sarh.2002.33720
84. Pozo MA, Balazs EA, Belmonte C. Reduction of sensory responses to passive movements of inflamed knee joints by hylan, a hyaluronan derivative. *Exp Brain Res*. 1997;116(1):3-9. doi: 10.1007/PL00005742
85. Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int*. 1987;7(3):113-22. doi: 10.1007/BF00270463
86. Aviad AD, Houpt JB. The molecular weight of therapeutic hyaluronan (sodium hyaluronate): how significant is it? *J Rheumatol*. 1994;21(2):297-301.
87. Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, et al. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1454-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200972
88. Голубев ГШ, Голубев ВГ, Евсеев ОА и др. Результаты клинического испытания нового протеза синовиальной жидкости GO-ON®. Травматология и ортопедия России. 2007;44(2):48-56 [Golubev G, Golubev V, Evseev O, et al. The results of clinical investigation of new synovial fluid prosthesis Go-On®. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2007;44(2):48-56 (In Russ.)].
89. Hochberg MC, Wohlreich M, Gaynor P, et al. Clinically relevant outcomes based on analysis of pooled data from 2 trials of duloxetine in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2012;39(2):352-8. doi: 10.3899/jrheum.110307
90. Risser RC, Hochberg MC, Gaynor PJ, et al. Responsiveness of the Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) scale in a trial of duloxetine for treatment of osteoarthritis knee pain. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(5):691-4. doi: 10.1016/j.joca.2013.02.007
91. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):879-923. doi: 10.2165/00003088-200443130-00004
92. Langley PC, Patkar AD, Boswell KA, et al. Adverse event profile of tramadol in recent clinical studies of chronic osteoarthritis pain. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(1):239-51. doi: 10.1185/03007990903426787
93. Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(7):1391-401. doi: 10.1185/030079906X115595
94. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, et al. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):CD005522. doi: 10.1002/14651858.cd005522.pub2
95. Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1998;25(7):1358-63.
96. Raber M, Schulz HU, Schurer M, et al. Pharmacokinetic properties of tramadol sustained release capsules. 3rd communication: investigation of relative bioavailability under steady state conditions. *Arzneimittelforschung*. 1999;49(7):594-8.
97. Cnota PJ, Nowak H, Tagarro I, et al. Tramadol SR formulations: Pharmacokinetic comparison of a multiple-units dose (capsule) versus a single-unit dose (tablet). *Clin Drug Investig*. 2005;25(7):435-43. doi: 10.2165/00044011-200525070-00002
98. Tagarro I, Herrera J, Barutell C, et al. Effect of a simple dose-escalation schedule on tramadol tolerability : assessment in the clinical setting. *Clin Drug Investig*. 2005;25(1):23-31. doi: 10.2165/00044011-200525010-00003
99. Ethgen O, Bruyere O, Richy F, et al. Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86-A(5):963-74. doi: 10.2106/00004623-200405000-00012
100. Griffin T, Rowden N, Morgan D, et al. Unicompartmental knee arthroplasty for the treatment of unicompartmental osteoarthritis: a systematic study. *ANZ J Surg*. 2007;77(4):214-21. doi: 10.1111/j.1445-2197.2007.04021.x
101. Murray DW, Liddle AD, Dodd CA, et al. Unicompartmental knee arthroplasty: is the glass half full or half empty? *Bone Joint J*. 2015;97-B(10 Suppl A):3-8. doi: 10.1302/0301-620X.97B10.36542
102. Lutzner J, Kasten P, Gunther KP, et al. Surgical options for patients with osteoarthritis of the knee. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(6):309-16. doi: 10.1038/nrrheum.2009.88
103. Sanders JO, Bozic KJ, Glassman SD, et al. Clinical practice guidelines: their use, misuse, and future directions. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014;22(3):135-44. doi: 10.5435/JAAOS-22-03-135
104. Brouwer RW, Huizinga MR, Duivenvoorden T, et al. Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD004019. doi: 10.1002/14651858.cd004019.pub4
105. Loveday D, Clifton R, Robinson A. Interventions for treating osteochondral defects of the talus in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(8):CD008104. doi: 10.1002/14651858.cd008104.pub2
106. Vasiliadis HS, Wasiak J. Autologous chondrocyte implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(10):CD003323. doi: 10.1002/14651858.cd003323.pub3
107. Randsborg PH, Brinchmann J, Loken S, et al. Focal cartilage defects in the knee – a randomized controlled trial comparing autologous chondrocyte implantation with arthroscopic debridement. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):117. doi: 10.1186/s12891-016-0969-z
108. Голубев ВШ, Кролевец ИВ, Жданов ВГ. Сравнительная характеристика методов лечения дефектов суставного хряща коленного сустава. New Medical Technologies. 2008:5. Доступно по ссылке: http://www.mst.ru/publications/rus/NewMedTechno_2008.pdf [Golubev GS, Kropevets IV, Zhdanov VG, et al. Comparative characteristics of methods of treatment of articular cartilage defects of the knee. New Medical Technologies. 2008:5. Available from: http://www.mst.ru/publications/rus/NewMedTechno_2008.pdf].
109. Голубев ГШ, Кролевец ИВ, Голубев ВГ. Сравнение эффективности малоинвазивных методов пластики дефектов суставного хряща коленного сустава. Доступно по ссылке: http://bone-surgery.ru/view/sravnenie_effektivnosti_maloinvazivnyh_metodov_plastiki_defektov_sustavnogo/ [Golubev G, Krolevetz I, Golubev V. Comparison of the effectiveness of minimally invasive methods of plastic surgery for defects in the articular cartilage of the knee joint. Available from: http://bone-surgery.ru/view/sravnenie_effektivnosti_maloinvazivnyh_metodov_plastiki_defektov_sustavnogo/].
110. Da Costa BR, Nuesch E, Kasteler R, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database* Syst Rev. 2014;9:CD003115. doi: 10.1002/14651858.cd003115.pub4

Открытое многоцентровое наблюдательное исследование эффективности, переносимости и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата амтолметина гуацила у пациентов с остеоартритом коленных суставов и диспепсией

Цветкова Е.С.[1], Денисов Л.Н.[1], Оттева Э.Н.[2], Дубиков А.Н.[3], Якупова С.П.[4], Иванова О.Н.[5], Коршунов Н.И.[6], Вайсберг А.Р.[7], Абышев Р.А.[8], Тартынов А.В.[9], Насонов Е.Л.[1, 10]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.И. Сергеева» и КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия; [3]ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; [4]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; [5]ГБУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия; [6]ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; [7]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; [8]СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №100 Невского района», Санкт-Петербург, Россия; [9]ООО «Региональный медико-диагностический центр», Новосибирск, Россия; [10]ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
[1]115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]680009 Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; [3]690002 Владивосток, проспект Острякова, 2; [4]420012 Казань, ул. Бутлерова, 49; [5]394066 Воронеж, Московский проспект, 151;

Цель – изучить эффективность и переносимость амтолметина гуацила (АМГ; Найзилат®, «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия) у пациентов с остеоартритом (ОА) коленного сустава (КС) и признаками диспепсии по сравнению с предшествующей терапией нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Материал и методы. В открытое наблюдательное исследование включено 220 пациентов в возрасте 30–65 лет с ОА КС с интенсивной болью на фоне приема НПВП и имеющих симптомы диспепсии при отсутствии противопоказаний к приему АМГ. Среди сопутствующих болезней, которые в целом имели место у 68% пациентов, преобладали артериальная гипертензия (42%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (6,4%) и сахарный диабет (6%).

Эффективность лечения оценивали с использованием трех шкал индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), учитывали также интенсивность боли и общую оценку состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале. Для количественной оценки диспепсии использовали индекс SODA (The Severity of Dyspepsia Assessment).

Результаты и обсуждение. АМГ обладает выраженным анальгетическим действием, подтвержденным уменьшением боли (на 40% и более), которое имело место у 72,5% пациентов. Высокая интенсивность обезболивающего действия АМГ достоверно подтверждена статистически ($p<0,001$) достоверным снижением индекса WOMAC (боль и скованность) и повышением функциональной активности. Установлены достоверное уменьшение неболевых и болевых признаков диспепсии, а также положительная динамика показателя «общая оценка тяжести диспепсии» ($p<0,001$) и показателя «удовлетворенность лечением». Общая оценка переносимости лечения АМГ была только положительной: «отличная» – у 33%, «хорошая» – у 56% и «удовлетворительная» – у 11% пациентов. Серьезных нежелательных реакций (НР) не выявлено. Степень тяжести НР в 8% случаев была «средней» и в 82% случаев – «легкой». НР зарегистрированы у 7,7% больных.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о хороших перспективах применения АМТ при ОА КС.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов; амтолметин гуацил; диспепсия.

Для ссылки: Цветкова ЕС, Денисов ЛН, Оттева ЭН и др. Открытое многоцентровое наблюдательное исследование эффективности, переносимости и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата амтолметина гуацила у пациентов с остеоартритом коленных суставов и диспепсией. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):654-659.

AN OPEN-LABEL MULTICENTER OBSERVATIONAL STUDY OF THE EFFICACY, TOLERABILITY, AND SAFETY OF THE NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG AMTOLMETIN GUACIL IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS AND DYSPEPSIA

Tsvetkova E.S[1]., Denisov L.N.[1], Otteva A.N.[2], Dubikov A.I.[3], Yakupova S.P.[4], Ivanova O.N.[5], Korshunov N.I.[6], Vaisberg A.R.[7], Abyshev R.A.[8], Tartynov A.V.[9], Nasonov E.L.[1, 10]

Objective: to investigate the efficacy and tolerability of amtolmetin guacil (AMG; Niselat®, Dr. Reddy's Laboratories Ltd, India) versus previous therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with knee osteoarthritis (OA) and signs of dyspepsia.

Subjects and methods. The open-label observational study included 220 patients aged 30–65 years who suffered from knee OA and intense pain during NSAID intake and had symptoms of dyspepsia in the absence of contraindications to the use of AMG. Among the comorbidities that generally occurred in 68% of the patients, there was a preponderance of hypertension (42%), lower extremity varicose veins (6.4%), and diabetes mellitus (6%).

Treatment efficacy was evaluated using three domains of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), by also taking into account pain intensity and general health assessment on the visual analogue scale. A Severity of Dyspepsia Assessment (SODA) scale was used to rate dyspepsia.

Results and discussion. AMG had a marked analgesic effect confirmed by 40% or more pain reduction that occurred in 72.5% of the patients. The high analgesic effect of AMG was confirmed by a statistically significant ($p <0.001$) reduction in the WOMAC index (pain and stiffness) and by an increase in functional activity. There was a significant decrease in painless and painful signs of dyspepsia, as well as positive changes in the measures "overall assessment of dyspepsia severity" ($p < 0.001$) and "satisfaction with treatment". Overall assessment of

[6]150000 Ярославль, ул. Революционная, 5; [7]603950 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; [8]191186 Санкт-Петербург, Искровский пр., 10; [9]630089 Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 245; [10]119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]Professor S.I. Sergeev Territorial Clinical Hospital One and Institute for Advanced Training of Healthcare Specialists, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia; [3]Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia; [4]Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; [5]Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia; [6]Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; [7]Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia; [8]City Polyclinic One Hundred, Nevsky District, Saint Petersburg, Russia; [9]OOO "Regional Medical Diagnostic Center", Novosibirsk, Russia; [10]Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [2]9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009; [3]2, Ostryakov Prospect, Vladivostok 690002; [4]49, Butlerov St., Kazan 420012; [5]151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066; [6]5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000; [7]10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603950; [8]10, Iskrovsky Pr., Saint Petersburg 191186; [9]245, Boris Bogatkov St., Novosibirsk 630089; [10]8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Елена Сергеевна Цветкова; **tsvetkova2512@mail.ru**

Contact: Elena Tsvetkova; **tsvetkova2512@mail.ru**

Поступила 11.10.16

AMG tolerability was only positive: excellent (33%), good (56%), and satisfactory (11%). There were no serious adverse events (AE). AE were graded as moderate and mild in 8 and 82% of cases, respectively. AE were recorded in 7.7% of the patients.
Conclusion. The findings suggest that AMG offers good prospects for knee OA treatment.
Key words: knee osteoarthritis; amtolmetin guacil; dyspepsia.
For reference: Tsvetkova ES, Denisov LN, Otteva AN, et al. An open-label multicenter observational study of the efficacy, tolerability, and safety of the nonsteroidal anti-inflammatory drug amtolmetin guacil in patients with knee osteoarthritis and dyspepsia. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):654-659 (In Russ.).
doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-654-659

Остеоартрит (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц [1]. ОА – наиболее частое заболевание суставов, поражающее 10% мужчин и 18% женщин в возрасте 60 лет и старше [2]. По данным российского эпидемиологического исследования, ОА с преимущественным поражением коленных (КС) и/или тазобедренных суставов (ТБС) выявляется у 13% населения [3, 4], а в амбулаторной практике ОА страдают 75% пациентов, приходящих на прием к ревматологу [4]. Ведущий клинический симптом ОА – боль в пораженном суставе, для уменьшения которой, согласно современным клиническим рекомендациям, наиболее эффективно использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [5–9]. В то же время существенным препятствием для применения НПВП являются нежелательные реакции (НР), к наиболее частым и опасным из которых относятся язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и кардиоваскулярные осложнения. Они в первую очередь связаны с основным механизмом действия НПВП – ингибицией ферментов циклооксигеназы 1 (ЦОГ1) и ЦОГ2, регулирующих синтез простагландинов, которые не только участвуют в развитии боли и воспаления, но и обладают «гастропротективной» и антитромботической активностью [10, 11]. Среди НР, возникающих на фоне приема НПВП, особое клиническое и фармакоэкономическое значение имеют симптомы диспепсии (боль в животе, вздутие в эпигастральной области, изжога, тошнота и др.), которые встречаются в 10–12 раз чаще (8–12%) [12], чем тяжелые осложнения, обусловленные язвенно-некротическим поражением слизистой оболочки ЖКТ (1–2%) [13, 14]. Примечательно, что селективные ингибиторы ЦОГ2 (коксибы) чаще вызывают развитие диспепсии, чем неселективные НПВП, назначаемые в комбинации с ингибиторами протонной помпы [15].

Одним из новых относительно безопасных НПВП является амтолметин гуацил (АМГ; Найзилат®, «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия), представляющий собой соединение НПВП толметина с гуаиколом и глицином. АМГ относится к числу неселективных НПВП с соотношением селективности к ЦОГ2/ ЦОГ1, равным 4,4 [16]. Имеются данные о том, что АМГ обладает сходной эффективностью с неселективными в отношении ЦОГ НПВП и селективным ингибитором ЦОГ2 целекоксибом, но лучшей переносимостью со стороны органов ЖКТ [16–20]. Полагают, что этот благоприятный эффект АМГ связан с наличием в структуре молекулы остатков ванилина, которые стимулируют рецепторы капсаицина и образование пептида, связанного с геном кальцитонина, что в свою очередь способствует образованию оксида азота, обладающего «гастропротективной» активностью [21, 22]. Полагают, что активация рецепторов капсаицина имеет место после прямого контакта препарата со слизистой оболочкой желудка, поэтому для реализации максимальной «гастропротективной» активности АМГ следует принимать натощак.

Тем не менее данные, касающиеся эффективности и безопасности АМГ при ревматических заболеваниях, немногочисленны, что диктует необходимость дальнейших исследований.

После перорального приема АМГ почти полностью (99%) связывается с белками плазмы. Период полувыведения у взрослых составляет около 5 ч. В течение 24 ч препарат практически полностью выводится из организма в форме глюкуронидов (с мочой – 80%, с желчью – 20%).

Целью открытого наблюдательного исследования АГАТА (**А**мтолметин **Г**уацила у пациентов остео**А**р**Т**розом коленных суст**А**вов), проведенного на специально подобранной выборке пациентов, является оценка эффективности и переносимости терапии АМГ у пациентов с ОА КС и признаками диспепсии по сравнению с предшествующей терапией НПВП.

Материал и методы

В исследование вошли 220 пациентов в возрасте 30–65 лет, страдающих ОА (кото-

рый проявлялся клинически значимыми болями в КС), получающих НПВП и имеющих симптомы диспепсии. Общая клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. В исследуемой группе преобладали женщины среднего возраста, с давностью болезни около 7 лет, длительным обострением (6,8±5,9 нед) в «целевом» КС, избыточной массой тела (среднее значение ИМТ – 31,5 кг/м^2), наличием ОА других групп суставов: мелких суставов кистей (24,8%), ТБС (31%). Среди сопутствующих болезней, которые в целом имели место у 68% пациентов, наиболее часто встречалась артериальная гипертензия (42%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (6,4%) и сахарный диабет (6%).

Таблица 1 Клиническая характеристика больных ОА (n=220)

Показатель	Значение
Пол, n (%):	
мужчины	37 (17)
женщины	182 (83)
Возраст, годы, M±δ	55,2±6,9
Инвалидность, n (%)	26 (12)
Длительность заболевания, годы, M±δ	7±5
Курение, n (%)	44 (20,7)
Масса тела, кг, M±δ	85±16
ИМТ, кг/м^2, M±δ	31±5,3
Боль в КС, n (%):	
правом	119 (55)
левом	96 (45)
Длительность текущего обострения, нед, M±δ	6,8±5,9
Боль в других суставах, n (%):	
мелкие суставы кистей	53 (24,8)
ТБС	67 (31)
другие суставы	29 (14,3)
Коморбидные заболевания, n (%):	150 (68,2)
ожирение	8 (3,6)
артериальная гипертензия	91 (41,4)
сахарный диабет	13 (5,9)
варикозная болезнь нижних конечностей	14 (6,4)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

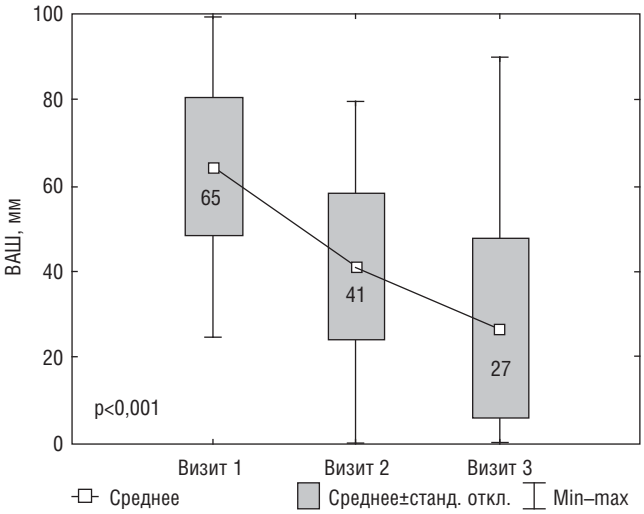


Рис. 1. Оценка выраженности боли в «целевом» КС по ВАШ (0–100 мм)

Эффективность лечения оценивали с использованием трех шкал индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), учитывались также интенсивность боли и общая оценка состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), эффективность по мнению врача и пациента. Для оценки диспепсии использовали индекс SODA (The Severity of Dyspepsia Assessment) [23].

В соответствии с протоколом, терапия сопутствующих заболеваний в период исследования была стабильной. Перед включением в исследование пациенты получали различные НПВП: диклофенак – 92 (41,8%), кетопрофен – 31 (14,9%), ацеклофенак – 35 (15,9%), мелоксикам – 78 (35,5%), нимесулид – 70 (31,8%), ибупрофен – 13 (5,9%) больных. Замена НПВП на АМГ происходила без периода «отмывки».

Поскольку исследование носит описательный характер, при обработке полученных результатов не планировалась проверка статистических гипотез, объем выборки для данного исследования был задан директивно.

Результаты

Эффективность. Установлено, что АМГ обладает выраженным анальгетическим действием, подтвержденным уменьшением боли (⩾40%), которое имело место у 72,5% пациентов. В динамике интенсивность боли (по ВАШ) в «целевом» КС достоверно снизилась (p<0,001), причем значительное уменьшение было отмечено уже через 14 дней приема АМГ (рис. 1). Наличие выраженного анальгетического эффекта АМГ (табл. 2) подтверждено снижением интенсивности боли по мнению пациентов, которые оценивали ее ежедневно по ВАШ (дневник больного). При анализе динамики параметров WOMAC установлено статистически значимое (p<0,001) уменьшение боли, скованности, функциональных ограничений и суммарного показателя. На фоне лечения АМГ наблюдалась положительная динамика общей оценки состояния здоровья пациентов (p<0,001). В целом терапия АМГ расценивалась как эффективная, по мнению и врача, и пациента (рис. 2).

Переносимость. Переносимость АМГ со стороны ЖКТ оценивалась по индексу SODA (табл. 3). Установлено достоверное уменьшение неболевых и болевых признаков диспепсии. Кроме того, отмечена положительная динамика показателя «общая оценка тяжести диспепсии» (p<0,001) и показателя «удовлетворенность лечением».

После 14 дней приема переносимость АМГ 26% пациентов оценили как «отличную», 57% – как «хорошую», 13% – как «удовлетворительную» и только 3% – как «плохую». При этом после завершения исследования оценка переносимости лечения АМГ была только положительной: «отличная» – у 33%, «хорошая» – у 56% и «удовлетворительная» – у 11% пациентов. В целом больные переносили АМГ лучше, чем НПВП, которые они получали в прошлом (рис. 3).

НР отмечены у 7,7% пациентов. Степень тяжести НР в 18% случаев была «средней» и в 82% случаев – «легкой». Не отмечено патологических изменений уровней гемоглобина, трансаминаз, числа лейкоцитов и артериального давления. Серьезных НР не выявлено. По мнению врачей, «вероятная» связь НР с приемом АМГ имела место у 76,4%,

Таблица 2 Динамика клинических параметров, ВАШ, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	До лечения	Через 14±3 дня	Через 28±3 дня
Боль, WOMAC	242 [171; 303]	170 [110; 240]	96,5 [62; 177]
Скованность, WOMAC	102,5 [69,5; 129,5]	77,5 [46; 111]	49 [30; 83,5]
Суммарный индекс, WOMAC	1199 [841; 1495]	865 [583; 1202]	549,5 [336,5; 891,5]
Интенсивность боли в «целевом» суставе	64 [52; 75]	40 [30; 52]	22,5 [10; 39]
Общая оценка состояния здоровья	52 [40; 66,5]	60 [50; 70]	72 [64; 85]
Эффективность терапии по мнению больного	–	60 [50; 69]	78 [70; 87]
Эффективность терапии по оценке врача	–	62 [50; 72]	77,5 [67; 87]

«возможная» – у 11,8% и «определенная» – у 11,8% пациентов. Досрочно прекратили терапию 11 больных, причем НР послужили причиной отмены АМГ только в 1,4% случаев. По завершении исследования подавляющее большинство (90%) больных выразили желание продолжать лечение АМГ.

Обсуждение

Имеются данные о том, что оксид азота (NO) обладает гастропротективным эффектом за счет увеличения кровотока в слизистой оболочке ЖКТ, что способствует продукции слизи, секреции бикарбонатов и снижению адгезии нейтрофилов к сосудистому эндотелию [24–26]. Это привело к созданию нового класса НПВП, обладающих способностью к локальному высвобождению NO, которые, оказывая анальгетическое и противовоспалительное действие, не вызывают поражения ЖКТ, обусловленного НПВП-индуцированной супрессией синтеза простагландинов [27, 28].

Среди НР, связанных с приемом НПВП, привлекает к себе внимание диспепсия – частое патологическое состояние, встречающееся примерно у 25% населения земного шара [29]. Она может быть связана со многими причинами, в том числе с приемом НПВП, или носит функциональный характер в отсутствие структурных изменений ЖКТ [29, 30]. Поскольку на фоне лечения НПВП диспепсия встречается значительно чаще, чем язвенно-некротическое поражение ЖКТ, полагают что с фармакоэкономической точки зрения ее профилактика имеет существенное значение, как и предотращение тяжелых осложнений со стороны ЖКТ [13]. Следует обратить внимание, что использованный в нашем исследовании опросник SODA [23] рекомендован для оценки выраженности диспепсии у пациентов, принимающих НПВП [31].

В ходе проведенного исследования подтверждены высокая эффективность и очень хорошая переносимость АМГ у пациентов с ОА КС, у которых проведение эффективной анальгетической терапии затруднено из-за диспепсии. В предыдущих исследованиях установлено, что ее частота у больных, которые получают АМГ, не отличается от таковой на фоне лечения диклофенаком [19] и целекоксибом [16] при ревматоидном артрите и пироксикамом [18] – при ОА. Однако частота язвенно-некротических поражений (язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, высокий эндоскопический счет) при использовании АМГ была не ниже, чем в случае терапии другими НПВП ($p<0,05$). Примечательно,

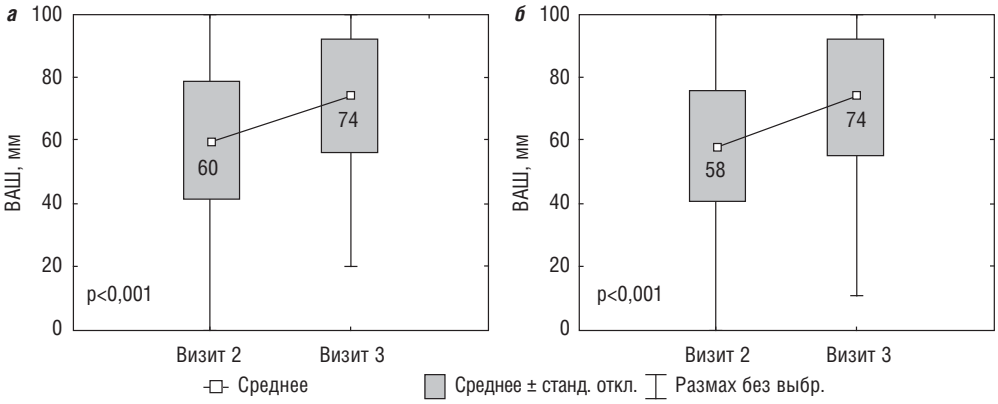


Рис. 2. Оценка общей эффективности терапии по ВАШ врачом *(а)* и пациентом *(б)*

Таблица 3 Динамика показателей опросника SODA, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	До лечения	14-й день	28-й день
Интенсивность боли	23,4 [20; 27]	21 [18; 23]	16 [12; 22]
Неболевые признаки	16,5 [14; 18]	15 [12; 17]	13 [10; 15]
Удовлетворенность лечением	11 [10; 13]	12 [11; 14]	14 [12; 17]

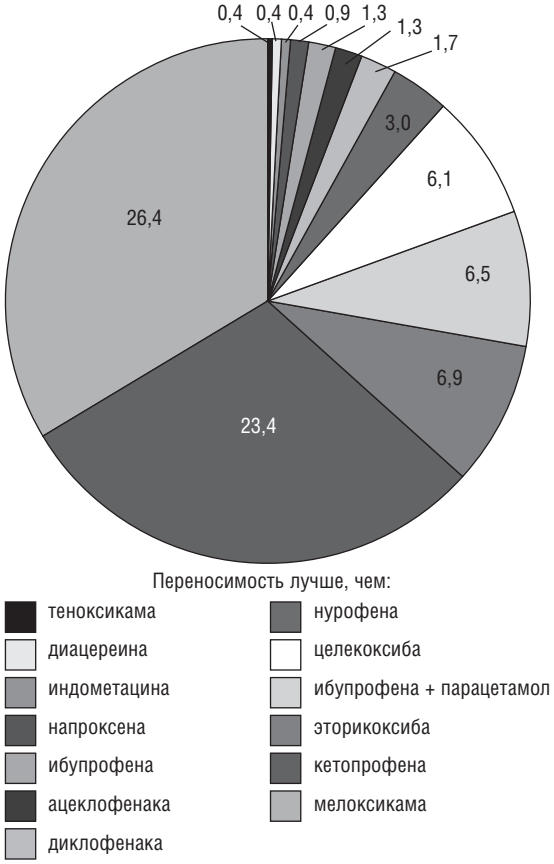


Рис. 3. Выводы о сравнительной переносимости терапии АМГ (по ответам пациентов; n=231)

что тяжелые НР, приводившие к отмене препарата, на фоне лечения АМГ развивались достоверно реже ($p<0,05$) [20]. Более того, наши данные свидетельствуют о хорошей субъективной (опросник SODA) переносимости терапии у пациентов с ОА и диспепсией после замены стандартных НПВП на АМГ. Это может иметь важное значение в отношении правильного выбора НПВП и повышения приверженности лечению. В то же время следует подчеркнуть, что наличие выраженного поражения ЖКТ не всегда сопровождается соответствующими клиническими проявлениями [32]. Так, по данным проспективного исследования, желудочное кровотечение наблюдалось в отсутствие симптомов диспепсии (или болей в эпигастральной области) более чем у 80% больных [33]. Это свидетельствует о необходимости тщательного наблюдения пациентов, имеющих высокий риск развития осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема НПВП.

Тем не менее в целом полученные результаты свидетельствуют о хороших перспективах применения АМГ при ОА.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, et al. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015 Jul 25;386(9991):376-87. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3
2. Woolf AD, Pfleger B. Durden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81:646-56.
3. Эрдес ШФ, Фоломеева ОМ. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2007;45(4):4-10 [Erdes SF, Folomeeva OM. Rheumatic diseases and disability of Russian Federation adult population. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(4):4-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-4-9
4. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяции взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология 2008;46(4):4-13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529
5. National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis. Care and management in adults. NICE Clinical Guideline 177. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence. February 2014. Available from: http://www.nice.org.uk/guidance/CG177
6. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:465-74. doi: 10.1002/acr.21596
7. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
8. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22:363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003
9. Scarpifnato C, Lanas A, Blandizzi C, et al.; for International NSAIS Consensus Group. Safe rescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addresing benefits aswell as gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Medicine*. 2015;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8
10. Vane JR. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol*. 2000;51:573-86.
11. Patrono C, Baigent C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart. *Circulation*. 2014;129:907-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004480
12. Rabeneck L, Wristers K, Goldstein JL, et al. Reliability, validity, and responsiveness of severity of dyspepsia assessment (SODA) in a randomized clinical trial of a COX-2-specific inhibitor and traditional NSAID therapy. *The Amer J Gastroenterol*. 2002;97:32-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05419.x
13. Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL, et al. Meta-analysis of dyspepsia and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2003;49:508-18. doi: 10.1002/art.11192

14. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol*. 1999;15 Suppl:18-24.
15. Spiegel BMR, Farid M, Dulai GS, et al. Comparing rates of dyspepsia with coxibs vs NSAID+OOI: a meta-analysis. *Amer J Med*. 2006;119, 448.e27-36. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.11.020
16. Jajic Z, Malaise M, Nekam K, et al. Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:809-18.
17. Lazzaroni M, Anderloni A, Bianchi Porro G. The effects on gastroduodenal mucosa of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug, amtolmetin-guacyl, versus piroxicam in healthy volunteers: a short-term, double blind, endoscopically controlled study. *Euro J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:833-9. doi: 10.1097/00042737-200107000-00012
18. Montrone F, Santandrea S, Caruso I, et al. Amtolmetin guacyl versus piroxicam in patients with osteoarthritis. *J Int Med Res*. 2000;28:91-100. doi: 10.1177/147323000002800204
19. Bianchi Porro G, Montrone F, Lazzaroni M, et al. Clinical and gastroscopic evaluation of amtolmetin guacyl versus diclofenac in patients with rheumatoid arthritis. *Italian J Gastroenterol Hepatol*. 1999;31:378-85.
20. Garg A, Shoeb A, Moodahadu LS, et al. Amtolmetin: a reaprasal of NSAID with gastroprotection. *Arthritis*. 2016;2016:7103705. doi: 10.1155/2016/7103705. Epub 2016 Mar 22.
21. Pisano C, Grandi D, Morini G, et al. Gastrosparing effect of new antiinflammatory drug amtolmetin guacyl in the rat: involvement of nitric oxide. *Digestive Dis Sci*. 1999;44:713-24. doi: 10.1023/A:1026653623516
22. Coruzzi G, Coppelli G, Spaggiari A, et al. Gastroprotective effects of amtolmetin guacyl: a new non-steroidal anti-inflammatory drug that activates gastric nitric oxide synthase. *Dig Liv Dis*. 2002;34:403-10. doi: 10.1016/S1590-8658(02)80037-8
23. Rabeneck L, Cook KF, Wristers K, et al. SODA (severity of dyspepsia assessment): a new effective outcome measure for dyspepsia-related health. *J Clin Epid*. 2001;54:755-65. doi: 10.1016/S0895-4356(00)00365-6
24. Konturek SJ, Brzozowski T, Majka J, et al. Implications of nitric oxide in the action of cytoprotective drugs on gastric mucosa. *J Clin Gastroenter*. 1993;17 Suppl 1:S140-5. doi: 10.1097/00004836-199312001-00025
25. Szlachcic A, Krzysiek-Maczka G, Pajdo R, et al. The impact of asymmetric dimethylarginine (ADAMA), the endogenous nitric oxide (NO) synthase inhibitor, to the pathogenesis of gastric mucosal damage. *Curr Pharm Des*. 2013;19:90-7.
26. Wallace JL, Miller MJS. Nitric oxide in mucosal defense: a little goes a long way. *Gastroenterology*. 2000;119:512-20. doi: 10.1053/gast.2000.9304
27. Koc E, Kü cü kgü zel SG. Medicinal chemistry and anti-inflammatory activity of nitric oxide-releasing NSAI drugs. *Med Chemistry*. 2009;9:611-9. doi: 10.2174/138955709788167556
28. Wallace JL. NSAID gastropathy and entheropathy: distict pathogenesis likely necessistates distict prevention strategy. *Brit J Pharmacol*. 2012;165:67-74. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x
29. Enck P, Dubois D, Marquis P. Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol*. 1999;231 Suppl:48-54. doi: 10.1080/003655299750025264
30. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S3. doi: 10.1186/ar4175
31. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut*. 1999;45 Suppl 2:II37-42. doi: 10.1136/gut.45.2008.ii37
32. Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Gut*. 1987;28:527-32. doi: 10.1136/gut.28.5.527
33. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, et al. Gastrointestinal tract complications of non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoidarthritis. *Arch Intern Med*. 1996;156:1530-6. doi: 10.1001/archinte.1996.00440130066007

Особенности фенотипа Т-регуляторных клеток при раннем ревматоидном артрите

Авдеева А.С.[1], Рубцов Ю.П.[2], Попкова Т.В.[1], Дыйканов Д.Т.[2], Насонов Е.Л.[1, 3]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», кафедра биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины, Москва, Россия; [3]ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
[1]115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]119192 Москва, Ломоносовский проспект, 31, корп. 5; [3]119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; [3]Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [2]31, Lomonosovsky Prospect, Build. 5, Moscow 119192; [3]8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева; **9056249400@mail.ru**

Contact: Anastasia Avdeeva; **9056249400@mail.ru**

Поступила 26.09.16

Цель – изучить содержание и особенности фенотипа Т-регуляторных клеток ($T_{рег}$) в периферической крови здоровых доноров и пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА) методом многоцветной проточной цитометрии.
Материал и методы. В исследование было включено 39 пациентов с ранним РА. Процентное количество (ПК) и абсолютное содержание $T_{рег}$ (FoxP3+CD25+; CD152+surface; CD152+intracellular; FoxP3+CD127; CD25+CD127-; FoxP3+ICOS+; FoxP3+CD154+; FoxP3+CD274+) определялось методом многоцветной проточной цитофлуориметрии. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными пациентами.
Результаты и обсуждение. Среди включенных в исследование больных медиана [25-й; 75-й перцентили] DAS28 составили 5,01 [4,2; 5,8], при этом у 22 (48,9%) регистрировалась высокая, у 20 (44,4%) – умеренная и у 3 (6,7%) – низкая активность патологического процесса. У пациентов с ранним РА по сравнению со здоровыми донорами регистрировались более низкое ПК FoxP3+CD25+ клеток, ПК и абсолютное содержание FoxP3+ICOS+, FoxP3+CD154+ и FoxP3+ CD274+ Т-клеток (p<0,05 во всех случаях).
Регистрировалась отрицательная корреляционная взаимосвязь: ПК FoxP3+CD25+ с СРБ (r=-0,4); ПК CD152+intracellular с DAS28 (r=-0,35), СОЭ (r=-0,46) и СРБ (r=-0,54); ПК FoxP3+CD127- с СРБ (r=-0,42); ПК CD25+CD127- с DAS28 (r=-0,38), SDAI (r=-0,41), CDAI (r=-0,36), СОЭ (r=-0,39), СРБ (r=-0,47); p<0,05 во всех случаях.
Заключение. Полученные данные свидетельствуют о нарушении функциональной активности $T_{рег}$ при раннем РА, что оказывает влияние на активность воспалительного процесса.
Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит; активность заболевания; острофазовые показатели; Т-регуляторные клетки.
Для ссылки: Авдеева АС, Рубцов ЮП, Попкова ТВ и др. Особенности фенотипа Т-регуляторных клеток при раннем ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):660-666.

PHENOTYPIC FEATURES OF T REGULATORY CELLS IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Avdeeva A.S.[1], Rubtsov Yu.P.[2], Popkova T.V.[1], Dyikanov D.T.[2], Nasonov E.L.[1, 3]

Objective: to investigate the count and characteristics of the phenotype of T regulatory cells (T_{reg}) in the peripheral blood of healthy donors and patients with early rheumatoid arthritis (RA), by using multicolor flow cytometry.
Subjects and methods. The investigation enrolled 39 patients with early RA. The percentage and absolute count of T_{reg} (FoxP3+CD25+, surface CD152+, intracellular CD152+, FoxP3+CD127, CD25+CD127, FoxP3+ICOS+, FoxP3+CD154+; and FoxP3+CD274+) was determined by multicolor flow-cytometry. A control group consisted of 20 healthy donors matched for sex and age with the examined patients.
Results and discussion. In the patients included in the study, the median [25th; 75th percentiles] DAS28 was 5.01 [4.2; 5.8]; high, moderate, and low activity showed 22 (48.9%), 20 (44.4%), and 3 (6.7%) patients, respectively. The patients with early RA had a lower percentage of FoxP3+CD25+ cells and a lower percentage and absolute count of FoxP3+ICOS+, FoxP3+CD154+, and FoxP3+CD274+ T cells than the healthy donors (p<0.05 in all cases).
There was a negative correlation of the percentage of FoxP3+CD25+ cells with C-reactive protein (CRP) (r = -0.4), that of intracellular CD152+ with DAS28 (r = -0.35), erythrocyte sedimentation rate (ESR) (r = -0.46), and CRP (r=-0.54); that of FoxP3+CD127 with CRP (r = -0.42); that of CD25+CD127 with DAS28 (r = -0.38), Simplified Disease Activity Index (r = -0.41), Clinical Disease Activity Index (r = -0.36), ESR (r = -0.39), and CRP (r = -0.47) (p < 0.05 in all cases).
Conclusion. The findings suggest that the functional activity of T_{reg} is impaired in early RA, which has an impact on the activity of the inflammatory process.
Key words: early rheumatoid arthritis; disease activity; acute-phase proteins, T regulatory cells.
For reference: Avdeeva AS, Rubtsov YuP, Popkova TV, et al. Phenotypic features of T regulatory cells in early rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):660-666 (In Russ.).
doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-660-666

По современным представлениям, ключевую роль в развитии синовиального воспаления и суставной деструкции при ревматоидном артрите (РА) играют активированные CD4+ Т-лимфоциты. Распознавание аутоантигенов этими клетками способствует активации В-лимфоцитов и макрофагов, а также усиливает продукцию цитокинов [1–4]. В настоящее время выделяют несколько субпопуляций эффекторных CD4+ Т-хелперов (Th), которые различаются в зависимости от набора продуцируемых ими цитокинов и спектра клеток-мишеней. При активации специфическим ан-

тигеном «наивные» Th-клетки дифференцируются в эффекторные Th1-, Th2-, Th17-лимфоциты, причем направление этой дифференцировки зависит от сигнала, который «наивная» клетка в момент активации Т-клеточного рецептора получает от цитокинов, представленных в ее микроокружении. Th1-клетки ответственны за клеточный иммунитет и участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний, Th2-клетки – поддерживают гуморальный иммунитет и, наряду с регуляцией иммунитета к паразитам (гельминтам и простейшим), вовлечены в развитие аллергических заболеваний. Th17-клетки обладают наиболее выраженным провоспалительным потенциалом и имеют ведущее значение в развитии коллаген-индуцированного артрита и ряда других экспериментальных аутоиммунных заболеваний у лабораторных животных [5]. Негативную регуляцию Th1-, Th2- и Th17-лимфоцитов осуществляют CD4+ регуляторные Т-клетки ($T_{рег}$), играющие основную роль в поддержании периферической толерантности к собственным антигенам [5]. $T_{рег}$ играют ключевую роль в иммунной системе благодаря подавлению гипериммунного ответа в отношении аутоантигенов, а также кишечных условно-патогенных микроорганизмов [6, 7]. В последние годы получены данные о способности $T_{рег}$ подавлять различные иммуновоспалительные реакции в ответ на широкий спектр физиологических и патологических стимулов, включая микроорганизмы, опухолевые клетки, аллогенные трансплантаты, клетки плода [7, 8]. Во многих исследованиях было показано, что дефекты в CD4+CD25+FOXP3+ $T_{рег}$ способствуют развитию аутоиммунных заболеваний и что эти процессы можно предотвратить путем адоптивного переноса функциональных $T_{рег}$ от здоровых животных [9].

$T_{рег}$ экспрессируют широкий спектр мембранных молекул, которые определяют их функциональную активность и позволяют идентифицировать эти клетки в кровотоке [10, 11], однако до сих пор ведутся споры по поводу универсального поверхностного маркера, позволяющего выделить данную клеточную субпопуляцию из пула Т-лимфоцитов. Наиболее специфическим внутриклеточным маркером $T_{рег}$ является ядерный фактор транскрипции Foxp3, который имеет фундаментальное значение в развитии $T_{рег}$ и осуществлении ими ингибиторной функции [10].

У человека $T_{рег}$ относятся к субпопуляции CD4+Foxp3+ Т-клеток и отличаются высоким уровнем CD25 и низким – CD127 на поверхности клеток [12–14]. Функциональная активность $T_{рег}$ зависит от набора поверхностных маркеров: CTLA4, ICOS, CD154, CD274 и ряда других, участвующих в контроле активации Т-клеток [15, 16].

В настоящее время в литературе представлено немало работ, посвященных оценке уровня и фенотипа $T_{рег}$ при РА. В подавляющем большинстве из них отмечалось увеличение содержания $T_{рег}$ в синовиальной жидкости пациентов с РА [17–25], однако данные об уровне этой клеточной субпопуляции в периферической крови весьма противоречивы. Большинство исследователей наблюдали уменьшение процентного отношения циркулирующих $T_{рег}$ [18, 23, 26, 27], в то время как в других работах выявлено увеличение [19, 28] или отсутствие отличий в уровне $T_{рег}$ по сравнению со здоровыми донорами [17, 20, 21, 25, 29–31]. Полагают, что количественный дефект CD4+CD25+Foxp3+CD127- регуляторных клеток особенно характерен для раннего РА и ассоциируется с риском развития РА у «бессимптомных» пациентов, позитивных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [32, 33].

Целью нашего исследования является изучение содержания и особенностей фенотипа $T_{рег}$ в периферической крови здоровых доноров и пациентов с ранним РА методом многоцветной проточной цитометрии.

Материал и методы

В исследование было включено 45 пациентов с ранним РА (критерии Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги – ACR/EULAR – 2010 г.), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2014 по 2016 г. Общая клинико-иммунологическая характеристика больных представлена в табл. 1. Как следует из таблицы, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с ранней и очень ранней стадией заболевания (медиана длительности болезни составила 5 [4; 6] мес), серопозитивные по IgM ревматоидному фактору (РФ) и АЦЦП, имели высокую активность воспалительного процесса, I и II рентгенологические стадии, I функциональный класс, до включения в исследование пациенты не получали терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и глюкокортикоидами. Всем больным в качестве первого БПВП был назначен метотрексат (МТ) в подкожной форме (Методжект) в начальной дозе 10 мг/нед.

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ⩽30 мм/ч). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял ⩽5,0 мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное опре-

Таблица 1 Общая клинико-иммунологическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=45)

Показатель	Значение
Пол, мужчины/женщины, n	6/39
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	52,0 [32,5; 57,5]
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [4; 6]
Рентгенологическая стадия РА, n (%):	
I	21(46,7)
II	24 (53,3)
III	0
IV	0
DAS28, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,01 [4,18; 5,8]
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	36,0 [18,0; 54,0]
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	12,1 [2,9; 37,4]
IgM РФ, МЕ/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	94,5 [17,8; 186,0]
Число РФ-позитивных, n (%)	34 (75,6)
АЦЦП, Ед/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	105,0 [42,5; 230,6]
Число АЦЦП-позитивных, n (%)	40 (88,9)

деление АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария; верхняя граница нормы – 17,0 ЕД/мл), а также методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы – 5,0 Ед/мл).

Мононуклеарные клетки выделяли из цельной крови в градиенте плотности фиколла, затем окрашивали на различные поверхностные и внутриклеточные маркеры (FoxP3+CD25+; CD152+surface; CD152+intracellular; FoxP3+CD127-; CD25+CD127-; FoxP3+ICOS+; FoxP3+CD154+; FoxP3+CD274+), фиксировали и анализировали методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на анализаторе BD LSR Fortessa Special Order Research Product (BD). Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными пациентами.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллеса, результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Среди включенных в исследование больных медиана DAS28 составила 5,01 [4,2; 5,8], при этом у 22 (48,9%) регистрировалась высокая, у 20 (44,4%) – умеренная и у 3 (6,7%) – низкая активность патологического процесса. Медиана SDAI составила 22,8 [17,0; 28,7], CDAI – 20,0 [15,0; 26,0]. Повышенный уровень СРБ регистрировался у 30 (66,7%), а СОЭ – у 26 (57,8%) больных.

Нормальные значения различных субпопуляций $T_{рег}$ в крови здоровых доноров составили: процентное количество (ПК) FoxP3+CD25+ от 3,7 до 9,8%, абсолютное содержание (абс.) – от 0,03 до 0,11 • 10^9/л; ПК CD152+surface – 0,13–4,9%, абс. – 0,00006-0,0018 • 10^9/л; ПК CD152+intracellular – 36,3–89,8%, абс. – 0,00003–0,00108 • 10^9/л; ПК FoxP3+CD127- – 3,2–8,5%, абс. – 0,03–0,096 • 10^9/л; ПК CD25+CD127- – 3,9–9,7%, абс. – 0,03–0,09 • 10^9/л; ПК FoxP3+ICOS+ – 7,0–27,5%, абс. – 0,002–0,019 • 10^9/л; ПК FoxP3+CD154+ – 0,39–3,25%, абс. – 0,0001–0,0019 • 10^9/л; ПК FoxP3+CD274+ – 0,47–3,43%, абс. – 0,00016–0,00334 • 10^9/л.

Число пациентов с пониженными и повышенными уровнями различных субпопуляций $T_{рег}$ представлено в табл. 2. Как видно из таблицы, у многих наших больных регистрировались пониженные ПК и абс. число Foxp3+ICOS+ (65,5%); Foxp3+CD154+ (48,3%) и Foxp3+CD274+ клеток (37,9 и 24,1% соответственно), а также не было выявлено ни одного пациента с повышенным абс. Foxp3+CD25+ клеток, ПК и абс. Foxp3+ICOS+ клеток и ПК и абс. Foxp3+CD274+ Т-лимфоцитов.

В группе пациентов с ранним РА выявлено достоверно более низкое ПК Foxp3+CD25+Т лимфоцитов, а также более низкие ПК и абс. Foxp3+ICOS+; Foxp3+CD154+ и Foxp3+CD274+ Т-лимфоцитов по сравнению со здоровыми донорами ($p<0,05$; см. табл. 2 и рисунок).

Регистрировалась отрицательная корреляционная взаимосвязь: ПК FoxP3+CD25+ с СРБ (r=-0,4); ПК

Таблица 2 Исходный уровень субпопуляций $T_{рег}$ в крови больных РА и здоровых доноров; число пациентов с пониженным и повышенным уровнем $T_{рег}$ в периферическом кровотоке

Субпопуляции $T_{рег}$	Группа РА			Доноры	p
	пониженный уровень, n (%)	повышенный уровень, n (%)	количество клеток, Me [25-й; 75-й перцентили]	количество клеток, Me [25-й; 75-й перцентили]	
ПК CD4+ (n=45)	7 (16,7)	1 (2,3)	45,0 [38,02; 49,2]	46,2 [39,14; 50,39]	нд
абс. CD4+ • 10^9/л (n=45)	8 (18,6)	1 (2,3)	0,82 [0,57; 1,09]	0,79 [0,68; 0,97]	нд
ПК FoxP3+ CD25+ (n=37)	4 (10,8)	1 (2,3)	5,57 [4,6; 6,93]	6,92 [5,84; 7,96]	0,028
абс. FoxP3+ CD25+ • 10^9/л (n=37)	7 (18,9)	0	0,05 [0,03; 0,06]	0,05 [0,04; 0,07]	нд
ПК CD152+ surface (n=34)	5 (14,7)	3 (8,8)	0,65 [0,22; 1,67]	0,51 [0,34; 1,2]	нд
абс. CD152+ surface • 10^9/л (n=34)	6 (17,6)	2 (5,8)	0,0002 [0,0001; 0,0008]	0,0003 [0,00014; 0,0008]	нд
ПК CD152+ intracellular (n=34)	3 (9,1)	0	62,9 [47,0; 75,4]	60,29 [50,62; 70,16]	нд
абс. CD152+ intracellular • 10^9/л (n=34)	3 (9,1)	6 (18,2)	0,0005 [0,00008; 0,002]	0,00021 [0,00008; 0,00058]	нд
ПК FoxP3+ CD127- (n=29)	2 (6,9)	3 (10,3)	5,96 [4,58; 7,32]	6,015 [4,99; 6,905]	нд
абс. FoxP3+ CD127- • 10^9/л (n=29)	5 (17,2)	1 (3,4)	0,05 [0,04; 0,064]	0,05 [0,04; 0,06]	нд
ПК CD25+ CD127- (n=29)	2 (6,9)	2 (6,9)	6,5 [5,11; 7,91]	6,47 [5,17; 7,58]	нд
абс. CD25+ CD127- • 10^9/л (n=29)	3 (10,3)	1 (3,4)	0,056 [0,037; 0,069]	0,054 [0,04; 0,064]	нд
ПК FoxP3+ ICOS+ (n=29)	16 (65,5)	0	5,33 [2,14; 11,3]	10,83 [9,27; 13,7]	0,003
абс. FoxP3+ ICOS+ • 10^9/л (n=29)	16 (65,5)	0	0,002 [0,0013; 0,0056]	0,0068 [0,0039; 0,009]	0,001
ПК FoxP3+ CD154+ (n=29)	14 (48,3)	1 (3,4)	0,38 [0,19; 0,83]	1,51 [1,12; 2,08]	0,00003
абс. FoxP3+ CD154+ • 10^9/л (n=29)	14 (48,3)	1 (3,4)	0,0002 [0,0001; 0,0005]	0,00087 [0,00047; 0,0014]	0,00007
ПК FoxP3+ CD274+ (n=29)	11 (37,9)	0	0,61 [0,28; 1,25]	1,94 [1,16; 2,25]	0,0002
абс. FoxP3+ CD274+ • 10^9/л (n=29)	7 (24,1)	0	0,00023 [0,0001; 0,00065]	0,001 [0,0006; 0,0016]	0,0003

Примечание. нд – различия между группами недостоверны.

CD152+ intracellular с DAS28 (r=-0,35), СОЭ (r=-0,46), СРБ (r=-0,54); ПК FoxP3+CD127- с СРБ (r=-0,42); ПК CD25+CD127- с DAS28 (r=-0,38), SDAI (r=-0,41), CDAI (r=-0,36), СОЭ (r=-0,39), СРБ (r=-0,47); p<0,05 во всех случаях.

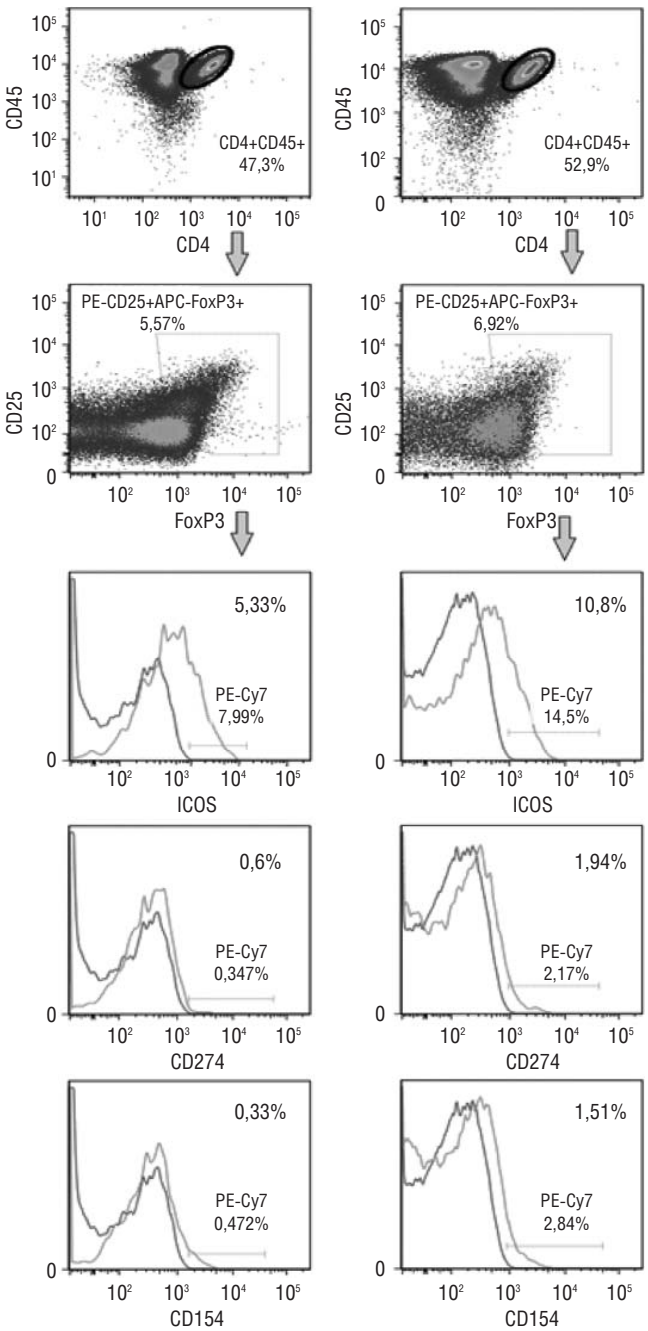
Обсуждение

При изучении уровня и особенностей фенотипа $T_{рег}$ нами было выявлено снижение ПК CD4+FoxP3+CD25+ $T_{рег}$ в группе пациентов с ранним РА по сравнению со здоровыми донорами. В литературе представлены противоречивые данные об уровне $T_{рег}$ в синовиальной жидкости и периферической крови при РА. В подавляющем большинстве исследований указывается на увеличение содержания $T_{рег}$ в синовиальной жидкости пациентов с РА [17–25], однако данные об уровне данной клеточной субпопуляции в периферической крови весьма неоднозначны. Выявлено как уменьшение процентного содержания циркулирующих $T_{рег}$ [18, 23, 26, 27], так и увеличение данного показателя [19, 28] или отсутствие отличий в уровне $T_{рег}$ клеток от здоровых доноров [17, 20, 21, 25, 29–31] или пациентов с остеоартрозом [24]. Вероятно, подобное несоответствие связано со сложностью выделения данной клеточной субпопуляции из общего пула Т-лимфоцитов в связи с отсутствием универсального поверхностного маркера $T_{рег}$. В более ранних исследованиях $T_{рег}$ определяли как CD4+CD25+ лимфоциты и не оценивали экспрессию Foxp3 [17–21, 31]. G. Han и соавт. [28] отметили, что среди CD25+ клеток встречаются Foxp3- Т-лимфициты, которые не являются регуляторными; вероятно, с этим может быть связана завышенная концентрация $T_{рег}$ в периферической крови при РА, продемонстрированная в ряде исследований.

Учитывая высокую пластичность $T_{рег}$, а также экспрессию широкого спектра маркеров, необходимо оценивать не только их содержание в периферической крови, но и функциональную активность [10]. Нами был выбран ряд поверхностных маркеров, участвующих в контроле активации Т-клеток: CTLA4, ICOS, CD154, CD274.

CTLA4 – поверхностный иммуноглобулин-подобный гликопротеин, имеющий структурное сходство с CD28 (молекула положительной костимуляции на поверхности Т-клеток), но обладающий большим, по сравнению с CD28, сродством к костимуляторным молекулам CD80/86 (B7-1/B7-2) на поверхности антиген-презентирующих клеток (АПК) [34, 35]. CD28 и CTLA4 оказывают противоположные эффекты на активацию Т-лимфоцитов; CTLA4 ингибирует Т-клеточный ответ, приводя к уменьшению пролиферации и продукции цитокинов [36]. Установлено, что CTLA4 вызывает индукцию фермента индоламин-2,3-диоксигеназы в АПК, катаболизирующего трансформацию триптофана в кинуренин, который подавляет деление эффекторных Т-клеток [37, 38].

ICOS (Inducible costimulator) является членом семейства костимуляторных молекул, похожих на CD28, уровень которого возрастает на поверхности клеток после их активации [39, 40]. ICOS специфически взаимодействует только с ICOS-лигандом (ICOS-L), представленным в большом количестве на В-клетках и дендритных клетках (ДК) и, в меньшей степени, на Т-клетках и лимфоидных клетках [40–42]. *In vitro* костимуляция посредством ICOS повышает пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов, играя важную роль в Th1- и Th2-иммунных реакциях. Блокада ICOS приводит к подавлению эффекторной функции Т-лимфоцитов на поздних стадиях иммунного ответа, что связано с замедлением пролиферации клеток и снижением продукции цитокинов [43–46]. Так, в работе B. Grimbacher и соавт. [47] было продемонстрированно развитие иммунодефицита у пациентов с дефицитом ICOS. Высокий уровень ICOS регистрируют также на поверхности $T_{рег}$, что коррелирует с активированным состоянием $T_{рег}$ и свидетельствует об их повышенной иммуносупрессорной активности [44, 45].



ПК $T_{рег}$ в периферической крови больных РА и здоровых доноров

Костимуляторная молекула CD154 (CD40L) является членом семейства фактора некроза опухоли и маркером, который одним из первых появляется на CD4+T-лимфоцитах после активации. Связываясь с рецептором CD40 на поверхности B-клеток, CD40L активирует их, стимулирует дифференцировку в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины, а также способствует формированию B-клеток памяти [48, 49]. CD40 также присутствует на фибробластах, клетках синовии, которые при связывании лиганда активно продуцируют молекулы адгезии, провоспалительные цитокины и хемокины [49]. Избыточная экспрессия CD154 на T-клетках коррелирует с более высокой активностью РА и меньшей частотой ремиссии патологического процесса [50]. Однако в популяции $T_{рег}$ CD154, по-видимому, выполняет совсем другую функцию. D. Hill и соавт. [51] установили, что CD154 можно использовать в качестве маркера активации $T_{рег}$, поскольку его уровень хорошо коррелирует с их способностью к иммуносупрессии. Авторы пришли к выводу, что измерение уровня CD154 является простым и чувствительным методом оценки функционального потенциала $T_{рег}$.

Еще один механизм регуляции баланса между активацией T-клеток, толерантностью и иммуноопосредованным повреждением тканей – это стимуляция рецептора PD1 (programmed death 1, CD279) лигандами: PD-L1 (CD274) и PD-L2 (CD273). PD1 и CTLA4 являются ключевыми ингибиторными молекулами, влияющими на баланс между защитным иммунитетом и толерантностью [52, 53]. PD1 присутствует на CD4+ и CD8+ T-клетках, T-клетках – естественных киллерах, B-клетках, моноцитах и некоторых ДК; его уровень повышен в T-клетках, утративших эффекторную активность, главным образом, способность секретировать интерферон γ в результате хронической вирусной инфекции [54]. PD-L1 широко представлен как на гемопоэтических, так и на негемопоэтических клетках: ДК, макрофагах, тучных клетках и ряде других. PD-L2, напротив, выявлен только у определенных типов клеток, в частности, ДК, макрофагов, B-клеток памяти, тучных клеток. PD1 и его лиганды оказывают различное влияние на T-клетки: с одной стороны, стимулируют развитие и функционирование $T_{рег}$, с другой – ингибируют пролиферацию эффекторных T-клеток на периферии [54]. PD-L1 – это негативная костимуляторная молекула, которая ингибирует активацию T-клеток, связываясь с молекулой PD1 на их поверхности, может рассматриваться в качестве функционального маркера $T_{рег}$; способствует развитию и усиливает функции $T_{рег}$ в лимфоидных органах и тканях, а также может способствовать развитию $T_{рег}$ *de novo* [55, 56]. В нашей группе пациентов с ранним РА было выявлено снижение ПК и абс. FoxP3+ICOS+, FoxP3+CD154+, FoxP3+CD274+ T-клеток по сравнению со здоровыми донорами, что может свидетельствовать о снижении функции $T_{рег}$ при раннем РА.

Данные о взаимосвязи уровня $T_{рег}$ с активностью заболевания также весьма противоречивы. Так, в ряде работ выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между DAS28 и ПК циркулирующих Foxp3+ регуляторных клеток [21, 26, 27]; с другой стороны, среди пациентов с высокой активностью заболевания авторы регистрируют высокое содержание CD25+Foxp3+ T-клеток [26, 30]. В синовиальной ткани пациентов с РА F. Behrens и соавт. [57] описали прямую взаимосвязь между T-bet/FoxP3 мРНК и DAS28. Также в ряде исследований была продемонстрирована обратная взаимосвязь СОЭ и концентрации СРБ с уровнем $T_{рег}$, другие авторы подобной взаимосвязи не обнаружили [22, 23, 27, 28]. Нами была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь уровня СРБ с ПК FoxP3+CD25+ клеток и ПК FoxP3+CD127- клеток, а также ПК CD25+CD127- лимфоцитов с индексами активности DAS28, SDAI, CDAI и уровнями острофазовых показателей (СОЭ и СРБ).

Таким образом, нами было выявлено более низкое ПК FoxP3+CD25+ T-клеток, а также низкие ПК и абс. FoxP3+ICOS+, FoxP3+CD154+, FoxP3+CD274+ T-лимфоцитов у МТ-наивных пациентов с ранним РА по сравнению со здоровыми донорами. Данные маркеры характеризуют активированные $T_{рег}$, способные к эффективной иммуносупрессии. Учитывая снижение их уровня на поверхности $T_{рег}$, а также уменьшение числа клеток, их синтезирующих, можно говорить о снижении функции $T_{рег}$ при раннем РА. Также было установлено, что снижение содержания $T_{рег}$ при раннем РА ассоциируется с более высокой активностью заболевания и повышенным уровнем острофазовых показателей. Полученные данные свидетельствуют о нарушении функциональной активности $T_{рег}$ при раннем РА, что оказывает влияние на активность воспалительного процесса.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331].
2. Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423:356-61. doi: 10.1038/nature01661
3. Cope A. T cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10 Suppl 1:S1. doi: 10.1186/ar2412
4. Choy E. Selective modulation of T cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:510-8.
5. Steward-Tharp S, Song Y, Siegel R, O'Shea J. New insights into T cells biology and T cells directed therapy for autoimmunity inflammation and immunosuppression. *Ann NY Acad Sci.* 2010;1183:123-48. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05124.x
6. Быковская СН, Насонов ЕЛ. Роль дефектов иммуносупрессии в развитии аутоиммунных заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2005;(4):81-4 [Bykovskaya SN, Nasonov EL. Role of immunosupression defects

in the development of autoimmune diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(4):81-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-623
7. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008;133(5):775-87. doi: 10.1016/j.cell.2008.05.009
8. Zeng H, Chi H. The interplay between regulatory T cells and metabolism in immune regulation. *OncoImmunology*. 2013;2(11):e26586. Epub 2013 Oct 21. doi: 10.4161/onci.26586
9. Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:849-59. doi: 10.1038/nri2889
10. Rudensky AY. Regulatory T cells and FoxP3. *Immunol Rev*. 2011;241;260-8. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01018.x
11. Abbas AK, Benoist C, Bluestone JA, et al. Regulatory T cells: recommendations to simplify the nomenclature. *Nat Immunol*. 2013;14:300-8. doi: 10.1038/ni.2554
12. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity*. 2009b;30:899-911. doi: 10.1016/j.immuni.2009.03.019
13. Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. T reg-cell therapies for autoimmune rheumatic duseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Sep;10(9):543-51. doi: 10.1038/nrhheum.2014.105
14. Prakken B, Wehrens E, van Wijl F. Quality or Quantity? Unraveling the role of T reg cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:552-4. doi: 10.1002/art.37831
15. Klimiuk PA, Yang H, Goronzy JJ, Weyand CM. Production of cytokines and metalloproteinases in rheumatoid synovitis is T cell dependent. *Clin Immunol*. 1999;90:65-78. doi: 10.1006/clim.1998.4618
16. Lahl K, Loddenkemper C, Drouin C, et al. Selective depletion of Foxp3+ regulatory T cells induces a scurfy-like disease. *J Exp Med*. 2007;204(1):57-63. doi: 10.1084/jem.20061852. Epub 2007 Jan 2.
17. Cao D, Malmstrom V, Baecher-Allan C, et al. Isolation and functional characterization of regulatory CD25brightCD4+ T cells fromthe target organ of patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2003;33:215-23. doi: 10.1002/immu.200390024
18. Cao D, van Vollenhoven R, Klareskog L, et al. CD25+CD4+ regulatory T cells are enriched in inflamed joints of patients with chronic rheumatic disease. *Arthritis Res Ther*. 2004;6:R335-46. doi: 10.1186/ar1192
19. Van Amelsfort JMR, Jacobs KMG, Bijlsma JWJ, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2775-85. doi: 10.1002/art.20499
20. Mottonen M, Heikkinen J, Mustonen L, et al. CD4+ CD25+ T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exper Immunol*. 2005;140:360-7. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02754.x
21. Liu M-F, Wang C-R, Fung L-L, et al. The presence of cytokine-suppressive CD4+CD25+ T cells in the peripheral blood and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol*. 2005;62:312-7. doi: 10.1111/j.1365-3083.2005.01656.x
22. Cao D, Borjesson O, Larsson P, et al. FOXP3 identifies regulatory CD25brightCD4+ T cells in rheumatic joints. *Scand J Immunol*. 2006;63:444-52. doi: 10.1111/j.1365-3083.2006.001755.x
23. Jiao Z, Wang W, Jia R, et al. Accumulation of FoxP3-expressing CD4+CD25+ T cells with distinct chemokine receptors in synovial fluid of patients with active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2007;36:428-33. doi: 10.1080/03009740701482800
24. Moradi B, Schnatzer P, Hagmann S, et al. CD4+CD25+/highCD127low/- regulatory T cells are enriched in rheumatoid arthritis and osteoarthritis joints – analysis of frequency and phenotype in synovial membrane, synovial fluid and peripheral blood. *Arthritis Res Ther*. 2014;16: R97. doi: 10.1186/ar4545
25. Dejaco C, Duftner C, Klauser A, Schirmer M. Altered T-cell subtypes in spondyloarthritis, rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatic. *Rheumatol Int*. 2010;30:297-303. doi: 10.1007/s00296-009-0949-9
26. Sempere-Ortells JM, Perez-Garcia V, Martin-Alberca G, et al. Quantification and phenotype of regulatory T cells in rheumatoid arthritis according to disease activity Score-28. *Autoimmunity*. 2009;42:636-45. doi: 10.3109/08916930903061491
27. Kawashiri S-Y, Kawakami A, Okada A, et al. CD4+CD25(high)CD127(low/-) Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38:2517-21. doi: 10.3899/jrheum.110283
28. Han GM, O'Neil-Andersen NJ, Zurier RB, Lawrence DA. CD4+CD25high T cell numbers are enriched in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Cell Immunol*. 2008;253:92-101. doi: 10.1016/j.cellimm.2008.05.007
29. Lin SC, Chen K-H, Lin C-H, et al. The quantitative analysis of peripheral blood FOXP3-expressing T cells in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:987-96. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01882.x
30. Ji L, Geng Y, Zhou W, Zhang Z. A study on relationship among apoptosis rates, number of peripheral T cell subtypes and disease activity in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2016;19:167-71. doi: 10.1111/1756-185X.12211
31. Dombrecht EJ, Aerts NE, Schuerwegh AJ, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy (Adalimumab) on regulatory T cells and dendritic cells in rheumatoid arthritis. *Clin Exper Rheumatol*. 2006;24:31-7.
32. Lawson CA, Brown AK, Bejarano V, et al. Early rheumatoid arthritis is associated with a deficit in the CD4+CD25high regulatory T cell population in peripheral blood. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(10):1210-7. doi: 10.1093/rheumatology/kel089
33. Hensor RMA, Hunt L, Patmar R, et al. Predicting the evaluation of inflammatory arthritis in ACPA-positive individuals: can T-cell subset help? *Ann Rheum Dis*. 2014;73 Suppl 1:A14. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205124.32
34. Linsley PS, Greene JL, Tan P, et al. Coexpression and functional cooperation of CTLA-4 and CD28 on activated T lymphocytes. *J Exp Med*. 1992;176:1595-604. doi: 10.1084/jem.176.6.1595
35. Harper K, Balzano C, Rouvier E, et al. CTLA-4 and CD28 activated lymphocyte molecules are closely related in both mouse and human as to sequence, message expression, gene structure, and chromosomal location. *J Immunol*. 1991;147:1037-44.
36. Yokosuka T, Kobayashi W, Takamatsu M, et al. Spatiotemporal basis of CTLA-4 costimulatory molecule-mediated negative regulation of T cell activation. *Immunity*. 2010;33:326-39. doi: 10.1016/j.immuni.2010.09.006
37. Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, et al. Regulatory T cell function in rheumatoid arthritis is compromised by CTLA-4 promoter methylation resulting in a failure to activate the IDO pathway. *Arthritis Rheum*. 2014 Sep;66(9):2344-54. doi: 10.1002/art.38715
38. Schneider H, Downey J, Smith A, et al. Reversal of the TCR stop signal by CTLA-4. Science. 2006;313:1972-5. doi: 10.1126/science.1131078
39. Hutloff A, Dittrich AM, Beier KC, et al. ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28. *Nature*. 1999;397:263-6. doi: 10.1038/16717
40. Yoshinaga SK, Whoriskey JS, Khare SD, et al. T-cell co-stimulation through B7RP-1 and ICOS. *Nature*. 1999;402:827-32. doi: 10.1038/45582

41. Kroczek RA, Mages HW, Hutloff A. Emerging paradigms of T-cell co-stimulation. *Curr Opin Immunol.* 2004;16:321-7. doi: 10.1016/j.coi.2004.03.002
42. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Ann Rev Immunol.* 2005;23:515-48. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115611
43. Sperling AI, Bluestone JA. ICOS costimulation: it's not just for TH2 cells anymore. *Nat Immunol.* 2001;2:573-4. doi: 10.1038/89709
44. Bonhagen K, Liesenfeld O, Stadecker MJ, et al. ICOS Th cells produce distinct cytokines in different mucosal immune responses. *Eur J Immunol.* 2003;33:392-401. doi: 10.1002/immu.200310013
45. Burmeister Y, Lischke T, Dahler A, et al. ICOS controls the pool size of effector-memory and regulatory T cells. *J Immunol.* 2008;180:774-82. doi: 10.4049/jimmunol.180.2.774
46. Hasegawa M, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Augmented ICOS expression in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2013;52:242-51. doi: 10.1093/rheumatology/kes258
47. Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol.* 2003;4:261-8. doi: 10.1038/ni902
48. Bishop GA, Hostager BS. The CD40—CD154 interaction in B cell-T cell liaisons. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14:297-309. doi: 10.1016/S1359-6101(03)00024-8
49. O'Sullivan B, Thomas R. CD40 and dendritic cell function. *Crit Rev Immunol.* 2003;23:83-107. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v23.i12.50
50. Peters A, Stunz L, Bishop G. CD40 and autoimmunity: the dark side of a great activator. *Semin Immunol.* 2009 Oct;21(5):293-300. doi: 10.1016/j.smim.2009.05.012
51. Hill D, Eastaff-Leung N, Bresatz-Atkins S, et al. Inhibition of activation induced CD154 on CD4+CD25- cells: a valid surrogate for human Treg suppressor function. *Immunol Cell Biol.* 2012;90: 812-21. doi: 10.1038/icb.2012.18
52. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol.* 2007;8:239-45. doi: 10.1038/ni1443
53. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol.* 2007;19:813-24. doi: 10.1093/intimm/dxm057
54. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Ann Rev Immunol.* 2008;26:677-704. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331
55. Francisco L, Sage P, Sharpe A. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev.* 2010;236:219-42. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x
56. Fife B, Pauken K. The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1217:45-59. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05919.x
57. Behrens F, Himsel A, Rehart S, et al. Imbalance in distribution of functional autologous regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1151-6. doi: 10.1136/ard.2006.068320

Уважаемые коллеги!

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ»

Приглашает вас на VII Съезд ревматологов России, который состоится 26—28 апреля 2017 г.

Программа Съезда будет охватывать клинические аспекты практически всего спектра ревматических заболеваний, достижения в их диагностике и лечении, новые направления научных исследований, применение новых, передовых технологий в ревматологии.
Для достижения поставленных задач планируется проведение многочисленных пленарных лекций и заседаний, научных симпозиумов, круглых столов, мастер-классов.

Прием тезисов с 1.12.2016 по 1.02.2017.

Место проведения: Москва, Ленинский проспект, 32А, новое здание Президиума РАН.

Оргкомитет: 115522, Москва, Каширское ш., 34А.

Тел/факс: 8 (499) 614-44-56 или 8 (499) 614-44-86

sokrat@irramn.ru или *nauka@irramn.ru*

Сравнительная оценка эффективности и безопасности абатацепта у пациентов с разной длительностью ревматоидного артрита

Борисова М.А., Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Аронова Е.С., Глухова С.И.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Мария Александровна Борисова; **behappy87@mail.ru**

Contact: Maria Borisova; **behappy87@mail.ru**

Поступила 02.06.16

Цель – сравнить эффективность и безопасность терапии абатацептом (АБЦ) у пациентов с разной длительностью ревматоидного артрита (РА).

Материал и методы. В исследование включено 86 пациентов с предшествовавшей неэффективностью или непереносимостью терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в основном метотрексатом, и/или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП): адалимумабом, этанерцептом, ритуксимабом, инфликсимабом, цертолизумаба пэголом, тоцилизумабом. Больные были разделены на две группы. В первую вошли 29 (34%) больных ранним РА (длительность болезни до 2 лет), во вторую – 57 (66%) с длительно текущим РА (длительность болезни свыше 2 лет). Средний возраст пациентов составлял 49±13,4 года, большинство из них были женщины с высокой активностью РА (среднее значение DAS28 – 5,2±1,15), серопозитивные по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Всем пациентам проводилось стандартное клиническое и лабораторное обследование. АБЦ назначали внутривенно в дозе 10 мг/кг по стандартной схеме. Каждые 3 мес активность заболевания оценивали по DAS28; функциональное состояние пациентов – по HAQ.

Результаты и обсуждение. Исходно в группе пациентов с ранним РА DAS28 в среднем составлял 5,2±0,9, при длительно текущем РА – 5,2±1,3. После 3 мес терапии АБЦ отмечалось достоверное снижение активности заболевания в обеих группах (p<0,05). Улучшение по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) имело место у 76% больных в группе раннего РА и у 74,5% пациентов с длительно текущим РА. После 3 и 6 мес терапии достоверных различий между двумя группами по частоте хорошего ответа не наблюдалось: он был получен соответственно в 31 и 42% случаев при раннем РА, в 25,5 и 40% – при длительно текущем РА. Количество не ответивших на лечение в обеих группах через 3 и 6 мес было сопоставимо (соответственно 24 и 12,5% при раннем РА, 25,5 и 25% при длительно текущем РА). На фоне терапии АБЦ в обеих группах отмечалось также достоверное снижение индекса HAQ (p<0,05). Зарегистрировано 14 неблагоприятных реакций (НР) у 13 (15%) пациентов. Самыми частыми НР оказались острые респираторные вирусные инфекции, которые отмечались у 6 (7%) пациентов. Серьезные НР наблюдались у 3 (3,4%) пациентов.

Заключение. Терапия АБЦ приводит к снижению активности РА у большинства пациентов с предшествовавшей неэффективностью БПВП и ГИБП. Достоверных различий по частоте хорошего ответа по критериям EULAR между группами длительно текущего и раннего РА не выявлено. Снижение индекса HAQ после 3 мес лечения было достоверно более выраженным в группе раннего РА. НР были зарегистрированы всего у 15% пациентов. АБЦ зарекомендовал себя как эффективный препарат с хорошим профилем безопасности, способный занять свою нишу в терапии как позднего, так и раннего РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; абатацепт; костимуляция Т-клеток; метотрексат.

Для ссылки: Борисова МА, Лукина ГВ, Сигидин ЯА и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности абатацепта у пациентов с разной длительностью ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):667-673.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF ABATACEPT IN PATIENTS WITH DIFFERENT DURATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Borisova M.A., Lukina G.V., Sigidin Ya.A., Luchikhina E.L., Karateev D.E., Aronova E.S., Glukhova S.I.

Objective: to compare the efficacy and safety of abatacept (ABC) in patients with different duration of rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The investigation enrolled 86 patients with previous inefficiency or intolerability of therapy with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), mainly with methotrexate, and/or biological agents (BAs), such as adalimumab, etanercept, rituximab, infliximab, certolizumab pegol, and tocilizumab. The patients were divided into 2 groups. Group 1 included 29 (34%) patients with early RA (< 2 years' disease duration); Group 2 consisted of 57 (66%) patients with long-term RA (> 2 years' disease duration). The patients' mean age was 49±13.4 years; most of them were women who had a high RA activity (the mean DAS28 value was 5.2±1.15), were seropositive for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. All the patients underwent standard clinical and laboratory examinations. ABC was injected intravenously at a dose of 10 mg/kg according to the standard regimen. Every 3 months, disease activity was assessed with DAS28; functional status was evaluated with the Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Results and discussion. In the early and advanced RA patients, the mean DAS28 at baseline was 5.2±0.9 and 5.2±1.3, respectively. After 3 months of ABC treatment, it significantly decreased in both groups (p < 0.05). An

improvement according to the criteria of the European League Against Rheumatism (EULAR) occurred in 76% of the early RA patients and in 74.5% of the advanced RA ones. Following 3 and 6 months of therapy, there were no significant differences between the two groups in the rate of a good response: the latter was obtained in 31 and 42% of early RA cases and in 25.5 and 40% of advanced RA cases, respectively. After 3 and 6 months, both groups showed a comparable number of those who did not respond to treatment (24 and 12.5% in the early RA group and 25.5 and 25% in the advanced RA group, respectively). During ABC therapy, both groups also displayed a significant decrease of HAQ disability index (DI) ($p < 0.05$). A total of 14 adverse events (AE) were recorded in 13 (15%) patients. The most common AE proved to be acute respiratory viral infections that were observed in 6 (7%) patients. Serious AE were seen in 3 (3.4%) patients

Conclusion. ABC therapy leads to decrease of RA activity in the majority of patients who have previously received ineffective therapy with DMARDs and BAs. There were no significant differences in good response rates according to the EULAR criteria between the advanced and early RA groups. Following 3 months of treatment, the decrease of HAQ DI was significantly more pronounced in the early RA group. AE were registered only in 15% of the patients. ABC has established itself as an effective drug that has a good safety profile and is able to occupy a niche in the therapy of both late and early RA.

Key words: rheumatoid arthritis; biological agents; abatacept; T-cell costimulation; methotrexate.

For reference: Borisova MA, Lukina GV, Sigidin YaA, et al. Comparative evaluation of the efficacy and safety of abatacept in patients with different duration of rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):667-673 (In Russ.).

doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-667-673

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое аутоиммунное воспалительное ревматическое заболевание, распространенность которого в популяции достигает 1%, а экономические потери для общества сопоставимы с таковыми при ишемической болезни сердца [1].

Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволило существенно улучшить результаты лечения РА. При недостаточной эффективности или непереносимости синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) назначение ГИБП позволяет не только снижать активность заболевания, но и добиваться в части случаев полной ремиссии [2].

В Российской Федерации применяется несколько типов ГИБП с различными механизмами действия: 1) ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНОα) инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб и др.; 2) анти-В-клеточный препарат ритуксимаб; 3) антагонист интерлейкина 6 тоцилизумаб; 4) ингибитор костимуляции Т-лимфоцитов абатацепт (АБЦ).

Считается, что ведущую роль в развитии синовиального воспаления и костной деструкции при РА могут играть активированные Т-лимфоциты. Для их активации требуется поступление двух сигналов от антиген-представляющих клеток (АПК). Первый реализуется за счет распознавания Т-клеточным рецептором антигена на поверхности АПК. Второй передается за счет взаимодействия костимуляторных молекул CD80 и CD86, представленных на АПК, с молекулой CD28 на поверхности Т-лимфоцитов. Сочетание двух сигналов приводит к активации Т-лимфоцитов и АПК и, как следствие, к продукции ими провоспалительных цитокинов [3–6].

АБЦ представляет собой растворимую белковую молекулу, активной частью которой является внеклеточный домен молекулы CTLA4, расположенной на Т-лимфоцитах. Связываясь с рецепторами CD80/86 на АПК, этот домен ингибирует активацию Т-лимфоцитов и тем самым иммунную реакцию в целом [7]. Впервые эффективность внутривенной формы АБЦ для лечения РА была установлена в 2002 г. в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании (РПКИ) [8]. В дальнейшем эффективность и безопасность применения АБЦ как при раннем, так и при длительнотекущем РА были подтверждены в 8 крупных клинических контролируемых испытаниях, в том числе при недифференцированном артрите (НДА) и очень раннем РА [9–15]. Данные РПКИ подтверждаются сведениями из открытых регистров Франции, Германии, Швеции, России, а также из многоцентрового международного регистра ACTION [16–18].

С появлением подкожной формы возможности применения АБЦ еще больше расширились. Опубликован систематический обзор и метаанализ накопленных данных, где исследователи пришли к выводу о сходной эффективности и безопасности двух форм препарата [19].

Несмотря на обилие работ, посвященных АБЦ, недостаточно внимания было уделено особенностям эффекта этого препарата в зависимости от длительности заболевания. В частности, отсутствуют публикации по данным открытых регистров, и только одно исследование было рандомизированным плацебоконтролируемым [20].

Y. Yazici и соавт. [20] провели post hoc-анализ двух исследований: 2b фазы IM101-100 и открытой фазы AIM [4, 21]. Пациенты (n=267) были разделены на две группы, в зависимости от длительности РА – до 2 лет (n=108) и свыше 10 лет (n=159). Оценка эффективности терапии проводилась по индексу DAS28-СРБ и по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), функционального статуса – по индексу HAQ. Исследователи показали, что через год после начала наблюдения при раннем РА (РРА) чаще отмечалась ремиссия по DAS28-СРБ, чем при длительно текущем РА (ДТРА) – 35,2 и 19,4% ($p<0,01$) соответственно. Похожая тенденция прослеживалась при оценке частоты 70% улучшения по критериям ACR, которая составляла 36,8 и 25,0% ($p<0,05$) соответственно. Число пациентов с выраженным улучшением по индексу HAQ в группе РРА было достоверно выше, чем в группе ДТРА, – 75,2 и 60,4% ($p<0,05$). На основании полученных данных авторы делают вывод о целесообразности более раннего назначения АБЦ пациентам с предшествовавшей неэффективностью метотрексата (МТ).

В настоящем исследовании мы условно регистрировали РРА при длительности заболевания <2 лет. Выделение такой группы больных было обусловлено тем, что к началу исследования АБЦ не был признан препаратом первой линии в лечении РА и, как следствие, пациентов с длительностью <1 года в нашей когорте оказалось немного (12,7%). Кроме того, существует несколько зарубежных исследований, где применялся похожий принцип разделения пациентов [16, 22, 23].

Как правило, результаты РПКИ немного оптимистичнее, чем данные повседневной клинической практики [24], что может быть связано с рафинированностью

выборки пациентов: строгими критериями включения/исключения, использованием периода «отмывки», отсутствием пациентов с тяжелой коморбидной патологией. Поэтому особый интерес представляет анализ результатов применения АБЦ у пациентов с разной длительностью РА в условиях реальной клинической практики. В данной статье представлены предварительные результаты нашей работы.

Цель исследования – сравнить эффективность и безопасность терапии АБЦ у пациентов с РРА (длительностью <2 лет) и ДТРА.

Материал и методы

В исследование включались пациенты женского и мужского пола в возрасте 18 лет и старше с высокой и умеренной активностью РА по индексам DAS28 и/или CDAI, SDAI, с длительностью заболевания ⩾6 мес. Диагноз РА соответствовал критериям ACR 1987 г. [25] и/или критериям ACR / Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. [26]. У всех пациентов имела место неэффективность предшествовавшей терапии сБПВП (МТ, лефлуномид, сульфасалазин) и/или ГИБП (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, цертолизумаба пэгол, ритуксимаб, тоцилизумаб), а также глюкокортикоидами (ГК). Большинство пациентов (n=51; 59%) наблюдались в рамках исследования РЕМАРКА [27, 28]. Критериями исключения являлись: активная туберкулезная инфекция, активная бактериальная или вирусная инфекция, носительство вируса гепатита В, онкологические заболевания в течение ближайших 5 лет, демиелинизирующие заболевания, тяжелая сердечная недостаточность, аллергические реакции на белковые препараты в анамнезе. Кроме того, пациенты исключались из исследования в случае перерыва между инфузиями АБЦ >3 мес, неэффективности терапии АБЦ, наступления беременности, развития неблагоприятных реакций (НР) и серьезных НР на фоне терапии АБЦ. Пациенты подписывали информированное согласие до начала исследования; протокол исследования одобрен этическим комитетом.

Перед включением в исследование и затем каждые 3 мес всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование, которое включало определение числа болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), СОЭ (по Вестергрену) и уровня С-реактивного белка (СРБ).

Оценка эффективности терапии проводилась 1 раз в 3 мес по критериям EULAR [29], а также с помощью индексов SDAI и CDAI [30].

Функциональное состояние пациентов оценивали по индексу HAQ [31]. При оценке эффективности терапии за минимальное клинически значимое улучшение индекса HAQ принимали 0,22 балла. Снижение HAQ менее чем на 0,22 балла рассматривалось как недостаточный эффект, на 0,22–0,36 – как умеренное, на 0,36–0,8 – значительное и более чем на 0,8 – как выраженное улучшение [32].

Каждые 6 мес пациентам проводились проба Манту или диаскин-тест и рентгенография органов грудной клетки для скрининга туберкулезной инфекции. Для оценки рентгенологического прогрессирования заболевания проводилась рентгенография кистей и стоп до и через 12 мес после начала лечения АБЦ.

АБЦ назначался в дозе 10 мг/кг внутривенно. Первые две инфузии выполнялись с интервалом 2 нед, последующие – каждые 4 нед.

При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовались следующие показатели: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (δ), медиана, 25-й и 75-й перцентили; для качественных переменных – частота. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использовали методы статистического анализа: χ^2 (критерий Пирсона), t-критерий Стьюдента, критерий Шефе множественных сравнений (сравнение более двух групп). Корреляционные взаимосвязи оценивались при помощи метода Пирсона. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 6.0 для Windows (StatSoft Inc., США).

Результаты

В исследование включено 86 пациентов, получавших АБЦ (см. таблицу).

Большинство пациентов составляли женщины, серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), среднего возраста, с высокой активностью заболевания. В группе ДТРА женщин было достоверно больше, чем в группе РРА (p=0,008). Средняя продолжительность заболевания в группе с РРА составила <1,5 года, в группе с ДТРА – свыше 10 лет. В группе РРА курильщиков было несколько больше (31%), чем в группе ДТРА (12%), но это различие не достоверно. Большинство пациентов получали в качестве БПВП МТ: 79% в группе РРА и 65% в группе ДТРА. У больных с ДТРА вторым по частоте применения БПВП был лефлуномид (17,5%). Более

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	РА ⩽2лет	РА >2лет
Число пациентов	29	57
Пол (% женщин)	69	91
Возраст, годы, M±δ	53,6±10,9	47±14
Длительность заболевания, годы, M±δ	1,36±0,45	10,4±7,4
РФ +, %	72,4	77
АЦЦП +, %	69	80
Курение сигарет, %	31	12
ЧБС28, M±δ	8,8±5,3	8,2±6,3
ЧПС28, M±δ	5,5±4,17	5,9±5,0
СОЭ по Вестергрену, мм/ч, M±δ	34,7±23,0	38,6±27,7
DAS28, M±δ	5,2±0,9	5,2±1,3
SDAI, M±δ	26,2±10	29±14,7
HAQ, M±δ	1,4±0,7	1,5±0,8
Сопутствующая терапия, %:		
МТ	79	65
лефлуномид	0	17,5
ГК	31	52,6
Предшествовавшая терапия ГИБП, %	44,8	59,6
Системные проявления, %	10,3	12,3

половины больных с ДТРА получали ГК, тогда как в группе РРА доля таких пациентов – немного более трети. Пациентов, ранее получавших ГИБП, было несколько больше в группе с ДТРА. Системные проявления отмечались у 10 (11,6%) пациентов, в группе РРА – у 3 (10,3%), что несколько меньше, чем в группе ДТРА, где они выявлены у 7 (12,3%) больных, но это различие не достоверно. Самыми частыми были ревматоидные узелки, которые наблюдались в 7 (8%) случаях.

Согласно условиям наблюдения пациентам, которые не достигали низкой активности заболевания через 4 мес хотя бы по одному из индексов (DAS28, SDAI, CDAI), назначался другой ГИБП или комбинация синтетических БПВП. Кроме того, пациенты исключались, если лечение АБЦ прерывалось более чем на 12 нед (некомплаентность, социально-экономические причины; рис. 1).

Досрочно завершили наблюдение к 6-му месяцу терапии АБЦ 19 (22%) пациентов: 9 (9,3%) – из-за неэффективности, 4 (4,6 %) – в связи с развитием НР, 1 (1,1%) – из-за некомплаентности, 5 (5,8%) – по экономическим причинам и из-за перерывов в терапии >3 мес, 1 (1,1%) пациентка – из-за наступления беременности. Все контрольные этапы исследования прошли 66 больных.

АБЦ обеспечивал достоверное снижение активности РА по индексам DAS28, CDAI, SDAI ($p<0,05$), которое сохранялось до конца наблюдения. До начала терапии АБЦ пациенты имели высокую активность РА (DAS28 – 5,1±1,15; SDAI – 28±13,5; CDAI – 25±12), которая достоверно снижалась после 3 мес терапии (DAS28 – 3,7±1,2; SDAI – 13,3±9,9; CDAI – 11,7±8), это улучшение сохранялось и через 6 мес (DAS28 – 3,2±1,13; SDAI – 9,9±7,9; CDAI – 8,5±6,6; рис. 2). После 6 мес терапии индекс SDAI снизился на 64,6% от исходного значения. Отмечалось более выраженное снижение DAS28 в группе РРА после 3 мес терапии. Данная тенденция сохраняется и после 6 мес наблюдения, однако достоверных различий между группами не было (рис. 3).

Через 3 мес от начала терапии АБЦ клиническое улучшение по критериям EULAR было зафиксировано у 76% больных в группе РРА и у 74,5% в группе ДТРА. Частота хорошего и удовлетворительного ответа по критериям EULAR в двух группах была сопоставима. После 3 мес терапии отмечалась тенденция к более выраженному нарастанию частоты хорошего и удовлетворительного ответа в группе РРА, но эти различия не достоверны. В группе РРА после 3 мес терапии хороший ответ имел место у 31% пациентов, в группе ДТРА – у 25,5%; через 6 мес – соответственно у 42 и 40%. Доля не ответивших на терапию в двух группах через 3 мес была сопоставима (24 и 25,5% соответственно), через 6 мес в группе ДТРА не ответивших было несколько больше, чем в группе РРА (12,5 и 25% соответственно), но эти различия не достоверны (рис. 4).

Частота достижения ремиссии и низкой активности РА между двумя группами существенно не различалась. После 6 мес терапии ремиссия была достигнута в 30%, низкая активность – в 40% случаев.

На фоне терапии АБЦ отмечалось снижение ЧБС и ЧПС. Динамика этих показателей не зависела от длительности болезни. В группе РРА медиана ЧБС составила 9 [4; 12], ЧПС – 4 [3; 7], в группе ДТРА – 7 [3; 13] и 5 [2; 8,5] соответственно, через 6 мес в группе РРА она снижалась до 1,5 [0; 3] и 0 [0; 1], в группе ДТРА – до 1 [0; 3] и 0,5 [0; 2] соответственно. Общая оценка здоровья больным (ООЗБ) за 6 мес снижалась с 50±16,5 до 25±12,5 мм в группе РРА и с 60±19 до 33±18 мм в группе ДТРА.

Лечение АБЦ приводило к достоверному снижению острофазовых показателей в обеих группах. Уровень СРБ достоверно снижался после 3 мес терапии ($p=0,04$). Исходно медиана СРБ в группе ДТРА составляла 16,2 [6,4; 53] мг/л и в группе РРА – 7 [3; 21,5] мг/л, через 3 мес она снижалась до 7,0 [2; 14] и 4 [2,7; 8,4] мг/л, а через 6 мес – до 3,7 [1,5; 11,6] и 4,7 [1,4; 13] мг/л соответственно. Снижение концентрации СРБ в группе

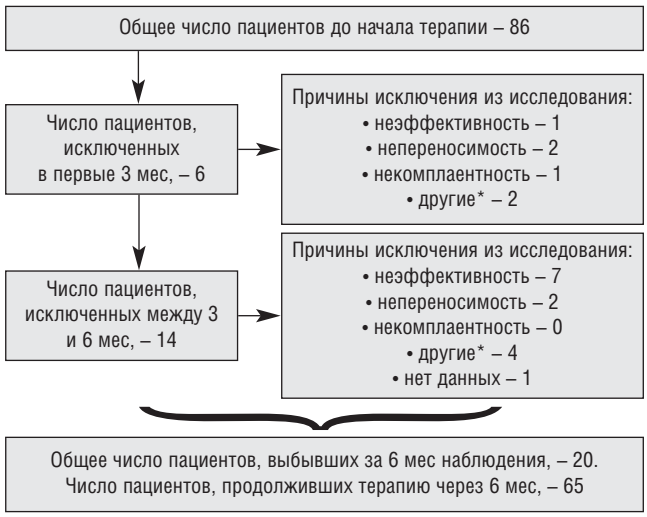


Рис. 1. Причины выбывания пациентов после 3 и 6 мес терапии АБЦ. * – включают в себя следующие причины прекращения терапии: социально-экономические, перерыв в терапии >3 мес

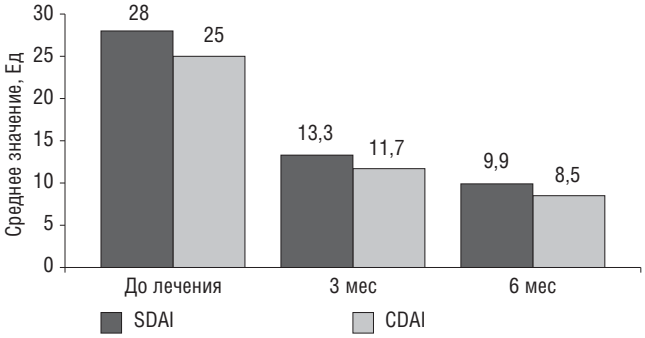


Рис. 2. Динамика индексов CDAI и SDAI

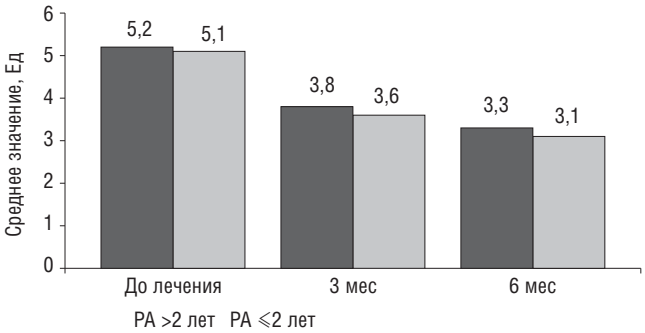


Рис. 3. Динамика индекса DAS28

ДТРА через 3 мес было более выраженным и после 6 мес терапии уровни СРБ в обеих группах почти сравнялись. Напротив, СОЭ в двух группах изначально была сопоставима (38,6±27 мм/ч – при ДТРА, 34,7±23 мм/ч – при РРА). На фоне лечения она достоверно снизилась в обеих группах (p=0,02) и через 6 мес составляла 25,2±18 и 25,7±19 мм/ч соответственно.

Функциональное состояние пациентов за время наблюдения достоверно улучшалось (p<0,05). Если до начала терапии достоверной разницы между двумя группами не выявлялось, то начиная с 6 мес функциональное состояние пациентов с РРА было достоверно лучше по сравнению с группой ДТРА. В группе РРА среднее значение индекса HAQ до начала терапии составляло 1,4±0,7, в группе ДТРА – 1,5±0,8, после 6 мес – 0,7±0,4 и 1,2±0,9 соответственно (p=0,02; рис. 5). В группах РРА и ДТРА достоверных различий в проценте развития выраженного: 9 (36%) пациентов и 6 (15,4%) пациентов соответственно – и умеренного ответа: 6 (24%) пациентов и 3 (7,6%) пациента соответственно – получено не было. В группе ДТРА процент значительного ответа был достоверно выше, чем в группе РРА: 12 (30,8%) пациентов, 4 (16%) пациентов соответственно. Однако процент не ответивших на терапию в группе РРА был достоверно меньше, чем в группе ДТРА: 6 (24%) пациентов, 18 (46,2%) пациентов соответственно.

Значения индекса HAQ достоверно (p=0,01) коррелировали с индексами SDAI, CDAI, коэффициент корреляции нарастал с течением времени и после 6 мес составил 0,6 в обеих группах, что говорит о тесной взаимосвязи данных индексов с функциональным состоянием пациентов. С индексом DAS28 корреляционные связи были менее выражены, и после 6 мес коэффициент корреляции составлял 0,3.

Переносимость АБЦ была хорошей, зарегистрирована только одна инфузионная реакция в виде резкого снижения артериального давления и затруднения вдоха, купировавшаяся самостоятельно в течение часа; 14 (17%) НР было зарегистрированы всего у 13 (15%) пациентов в целом. В группе РРА НР отмечались у 2 (7%), в группе ДТРА – у 11 (19%) больных. Эти различия были не достоверны. Самыми частыми среди НР были острые респираторные вирусные инфекции, которые наблюдались у 6 (7%) больных, у 3 (3,4%) возникали рецидивы герпетической инфекции (herpes labiallis), у 2 (2%) – кожные реакции (аллергический дерматит) и у 1 (1,2%) – инфузионная реакция. СНР (Herpes zoster, остеомиелит I плюснефалангового сустава, отек Квинке) были зарегистрированы у 3 (3,4%) пациентов.

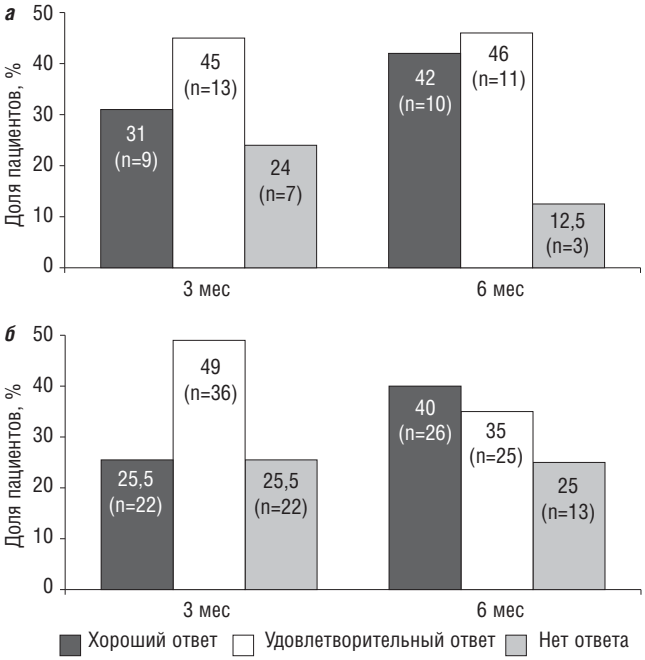


Рис. 4. Эффективность терапии АБЦ по критериям EULAR. *а* – РА ⩽2 лет; *б* – РА >2 лет

Обсуждение

Несмотря на то что лечебный эффект АБЦ при РА был подтвержден в ходе нескольких РПКИ, до настоящего момента не было уделено достаточно внимания различиям в эффективности и переносимости этого препарата в зависимости от длительности заболевания. Анализ полученных нами данных свидетельствует о высоком терапевтическом потенциале и хорошей переносимости АБЦ как при РРА, так и при ДТРА с неэффективностью предшествовавшей терапии.

При анализе данных открытых регистров ACTION, RAISE, SRQ [16, 33, 34] была показана более высокая эффективность АБЦ у пациентов, не получавших ранее ГИБП, а также достаточно высокий коэффициент «удержания» терапии. В основном продолжительность заболевания пациентов, включенных в открытые регистры, соответствовала ДТРА. Единственным исключением является исследование ACTION, где была выделена группа пациентов с длительностью РА <2 лет. Наибольшее их количество (41%) было в группе, где АБЦ назначался в качестве первого ГИБП. В последующем именно они имели самый хороший ответ на терапию АБЦ и высокий коэффициент «удержания» препарата (93%). Можно предположить, что хорошие результаты терапии у пациентов, не получавших ранее ГИБП, обусловлены не только назначением АБЦ в качестве первого ГИБП, но и большим процентом больных с ранней стадией РА.

Мы не нашли достоверных различий по частоте хорошего ответа по критериям EULAR между сопоставляемыми группами, что свидетельствует о выраженном подавлении АБЦ воспалительного процесса как на ранней, так и на поздней стадии заболевания. В то же время при РРА

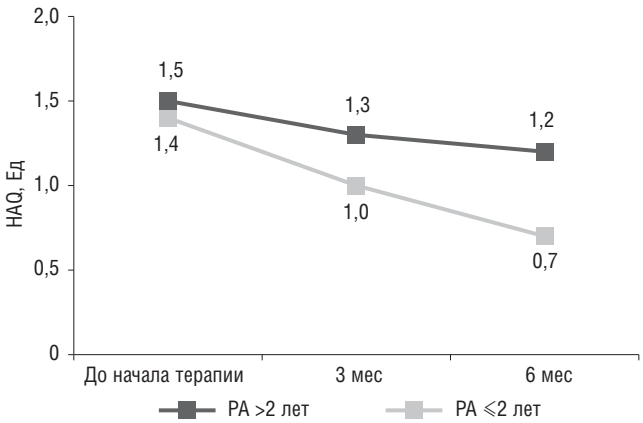


Рис. 5. Динамика индекса HAQ

наблюдалось более быстрое улучшение функционального статуса пациентов после 6 мес терапии, зафиксировано достоверно более выраженное снижение индекса HAQ в группе РРА по сравнению с ДТРА. Это может быть связано с тем, что формирование деформаций и дефигураций суставов происходит в более поздние сроки, вслед за нарастанием активности РА.

Таким образом, АБЦ зарекомендовал себя как эффективный препарат с хорошим профилем безопасности, занявший свою нишу в терапии как ДТРА, так и РРА. В будущем по мере накопления данных о применении АБЦ особенности его эффекта у разных групп пациентов могут уточняться. В частности, представляет большой интерес анализ эффекта АБЦ на еще более ранних стадиях РА (до 1 года) с использованием принципа intention-to-treat и включением в исследование большего числа больных.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 16 [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 16].
2. Сигидин ЯА, Лукина ГВ. Биологическая терапия в ревматологии. Москва: Практическая медицина; 2009. С. 234 [Sigidin IA, Lukina GV. *Biologicheskaia terapiia v revmatologii* [Biologics in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: Practicheskaia Medicina; 2009. P. 234].
3. Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Иммунопатология ревматоидного артрита. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 19-21 [Aleksandrova EN, Nasonov EL. Immunopathology of rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 19-21].
4. Kremer JM, Dougados M, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2263-71. doi: 10.1002/art.21201
5. Korhonen R, Moilanen E. Abatacept, a novel CD80/86-CD28 T cell co-stimulation modulator, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009 Apr;104(4):276-84. doi: 10.1111/j.1742-7843.2009.00375.x
6. Martin Mola E, Balsa A, Martinez Taboada V, et al. Abatacept use in rheumatoid arthritis: evidence review and recommendations. *Reumatol Clin.* 2013 Jan-Feb;9(1):5-17. doi: 10.1016/j.reuma.2012.05.001
7. Насонов ЕЛ. Абатацепт. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 221 [Nasonov EL. Abatacept. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 221].
8. Moreland LW, Alten R, van den Bosch F, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun;46(6):1470-9. doi: 10.1002/art.10294
9. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Results of a two-year follow up study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr; 58(4):953-63. doi: 10.1002/art.23397
10. Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. Clinical response and tolerability to abatacept in patients with rheumatoid arthritis previously treated with infliximab or abatacept: open-label extension of the ATTEST Study. *Ann Rheum Dis.* 2011 Nov; 70(11):2003-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200316
11. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353:1114-23. doi: 10.1056/NEJMoa050524
12. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2807-16. doi: 10.1002/art.22070
13. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis.* 2009 Nov;68(11):1708-14. doi: 10.1136/ard.2008.099218
14. Wells AF, Westhovens R, Reed DM, et al. Abatacept plus methotrexate provides incremental clinical benefits versus methotrexate alone in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis who achieve radiographic nonprogression. *J Rheumatol.* 2011 Nov;38(11):2362-8. doi: 10.3899/jrheum.110054
15. Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated infl ammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis.* 2010 Mar;69(3):510-6. doi: 10.1136/ard.2009.119016
16. Nü blein HG, Alten R, Galeazzi M, et al. Real-world effectiveness of abatacept for rheumatoid arthritis treatment in European and Canadian populations: a 6-month interim analysis of the 2-year, observational, prospective ACTION study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014 Jan 11;15:14. doi: 10.1186/1471-2474-15-14
17. Лукина ГВ, Сигидин ЯА, Мазуров ВИ и др. Предварительные результаты применения абатацепта в клинической практике. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 386-7 [Lukina GV, Sigidin IA, Mazurov VI, et al. Preliminary results of abatacept treatment in routine practice. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 386-7].
18. Kanonirova MA, Lukina GV, Sigidin YA, et al. Efficacy and safety of abatacept in patients with early and long-standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74 Suppl 1:A85-A86. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207259.196

19. Насонов ЕЛ. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):522-41 [Nasonov EL. Abatacept for rheumatoid arthritis: a novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):522-41 (In Russ.)]. doi: 10.14412/rsp20155
20. Yazici Y, Moniz Reed D, Klem C, et al. Greater remission rates in patients with early versus long-standing disease in biologic-naive rheumatoid arthritis patients treated with abatacept: a post hoc analysis of randomised clinical trial data. *Clin Exper Rheumatol.* 2011;29:494-9.
21. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144:865-76. doi: 10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00003
22. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, et al. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Jan;43(1):22-9. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<22::AID-ANR4>3.0.CO;2-9
23. Breedveld F, Emery P, Keystone E, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004 Feb;63(2):149-55. doi: 10.1136/ard.2003.013961
24. Caporali R, Pallavichini FB, Filippini M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-alpha agents: a reappraisal. *Autoimmun Rev.* 2009;8:274-80. doi: 10.3892/br.2012.42
25. Arnett FC, Edworth SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24. doi: 10.1002/art.1780310302
26. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-81. doi: 10.1002/art.27584
27. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117-25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):117-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
28. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607-14 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(6):607-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
29. Fransen J, Stucki G, van Reil PLCM. Rheumatoid arthritis measures. Arthritis Rheum. 2003;49:214-24. doi: 10.1002/art.11407
30. Aletaha D, Nell V, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):796-806. doi: 10.1186/ar1740
31. Pincus T, Swearingen C, Wolfe F. Toward a multy-dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) – assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient-friendly health assessment questionnaire format. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2220-30. doi: 10.1002/1529-0131(199910)42:10<2220::AID-ANR26>3.0.CO;2-5
32. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, et al. Determing minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionaries in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(7):1478-87. doi: 1002/1529-0131(200007)43:7<1478::AID-ANR10>3.0CO;2-M
33. Turesson C, Stawiarz L, Lindblad S, et al. Bio-naive patients with rheumatoid arthritis benefit more from abatacept treatment compared to those who are inadequate responders to other biologics - Results from the National Swedish Rheumatology Quality Register. ACR. 2014:501.
34. Dudle J, Tuerk R, Handschin T, et al. RAISE – Rheumatoid Arthritis Independent Swiss Treatment Expectations and Outcome: results for the abatacept subpopulation. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:w13849. doi: 10.4414/smw.2013.13849

Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения

Наумцева М.С., Белов Б.С., Александрова Е.Н., Тарасова Г.М., Новиков А.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Черкасова М.В., Муравьев Ю.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Марина Сергеевна Наумцева; **naumtseva@bk.ru**

Contact: Marina Naumtseva; **naumtseva@bk.ru**

Поступила 19.08.16

Цель исследования – изучение иммуногенности, безопасности и клинической эффективности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом (РА) в течение двух лет наблюдения.

Материал и методы. В открытое проспективное сравнительное исследование включено 110 человек, из них женщин – 81 (73,6%), мужчин – 29 (26,4%), в возрасте от 23 до 76 лет, в том числе 79 больных РА, а также 31 испытуемый без системных воспалительных ревматических заболеваний (РЗ) – контрольная группа. В группе больных РА преобладали женщины среднего возраста с длительностью заболевания >3 лет и умеренной воспалительной активностью (среднее значение DAS28 – 4,32). 52 пациента получали терапию метотрексатом (МТ), 14 – лефлуномидом (ЛЕФ), 13 – ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНОα) + МТ.

Вакцинацию 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной «Пневмо-23» (Sanofi Pasteur) проводили однократно в дозе 0,5 мл подкожно на фоне продолжения терапии основного заболевания МТ или ЛЕФ, либо за 3–4 нед до назначения иФНОα. Во время контрольных визитов (через 1, 3, 12 и 24 мес после введения вакцины) проводили клинический осмотр больного, общепринятые клинические и лабораторные исследования. Клиническую эффективность и безопасность оценивали у всех включенных в исследование. Уровни антител (АТ) к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определяли у 72 больных РА и 30 лиц контрольной группы в течение 12 мес наблюдения, в том числе у 25 пациентов с РА – в течение 24 мес наблюдения методом иммуноферементного анализа с помощью коммерческих наборов VaccZymeTM Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Бирмингем, Великобритания). Наряду с этим для каждого пациента определяли коэффициент постиммунизационного ответа, вычисляемый как отношение содержания поствакцинальных АТ во время II, III, IV, V визитов к исходному уровню.

Результаты и обсуждение. В течение периода наблюдения клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае. У больных РА и в группе контроля отмечено более чем двукратное значимое повышение содержания АТ через 3 мес после вакцинации. Несмотря на снижение их концентрации к 12-му месяцу, она оставалась на должном уровне и значимо повышалась к 24-му месяцу наблюдения. Переносимость вакцинации была хорошей. Во всех случаях отмечено благоприятное течение поствакцинального периода. У 72 (65%) каких-либо неблагоприятных реакций на вакцину не наблюдалось, у 38 (35%) отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте инъекции, субфебрилитет. Эпизодов обострения РЗ или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение периода наблюдения не отмечено.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о достаточной иммуногенности и хорошей переносимости 23-валентной пневмококковой вакцины у больных РА на протяжении двух лет наблюдения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; аутоиммунные заболевания; пневмония; бронхит; пневмококковая вакцина; вакцинация; коморбидные инфекции; коморбидность; иммуногенность; эффективность; переносимость.

Для ссылки: Наумцева МС, Белов БС, Александрова ЕН и др. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):674-680.

IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF 23-VALENT POLYSACCHARIDE PNEUMOCOCCAL VACCINE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS OF A TWO-YEAR FOLLOW-UP STUDY

Naumtseva M.S., Belov B.S., Aleksandrova E.N., Tarasova G.M., Novikov A.A., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Cherkasova M.V., Muravyev Yu.V.

Objective: to investigate the immunogenicity, safety, and clinical efficacy of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis (RA) during a two-year follow-up study.

Subjects and methods. The prospective open-label comparative study enrolled 110 people, of them there were 81 (73.6%) women and 29 (26.4%) men at the age of 23 to 76 years, including 79 patients with RA, as well as 31 subjects without systemic inflammatory rheumatic diseases (RD) (a control group). The group of RA patients exhibited a predominance of middle-aged women who had > 3 years' disease duration and a moderate inflammatory activity (the mean value of DAS28, 4.32). 52 patients received methotrexate (MTX), 14 had Leflunomide (LEF), and 13 were treated with tumor necrosis factor-α (TNF-α) inhibitors + MTX.

The 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine Pneumo-23 (Sanofi Pasteur, France) was administered in a single dose of 0.5 ml subcutaneously during continuous MTX or LEF therapy for the underlying disease or 3–4 weeks before the use of TNF-α inhibitors. Clinical examinations of the patient and conventional clinical and laboratory studies were performed during control visits (1, 3, 12, and 24 months after vaccination). Clinical effectiveness and

safety were evaluated in all the patients included in the study. The serum levels of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies (Ab) were measured in 72 patients with RA and in 30 individuals in the control group during a 12-month follow-up study, including in 25 patients with RA for a 24-month follow-up study by enzyme immunoassay using commercial VaccZymeTM Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay kits (The Binding Site Group Ltd, Birmingham, United Kingdom). Along with this, the post-immunization response coefficient was calculated for each patient as the ratio of postvaccination Ab levels during Visits 2, 3, 4, and 5 to the baseline Ab level.

Results and discussion. No clinical and radiological symptoms of pneumonia were recorded in any case during the follow-up period. The patients with RA and the control group showed a more than double significant increase of anti-pneumococcal Ab level during 3 months following vaccination. Despite the decrease in their concentration by month 12, the latter remained at the appropriate level and significantly increased at 24-month follow-up. Vaccination was well tolerated. A favorable course of the postvaccinal period was noted in all cases. There were no adverse reactions to vaccination in 72 (65%) patients; 38 (35%) patients were noted to have pain, skin swelling and hyperemia up to 2 cm in diameter at the site of injection, as well as low-grade fever. There were no episodes of a RD exacerbation or any new autoimmune disorders during the follow-up period.

Conclusion. The findings were suggestive of the sufficient immunogenicity and good tolerability of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with RD during the two-year follow-up period.

Key words: rheumatoid arthritis; autoimmune diseases; pneumonia; bronchitis; pneumococcal vaccine; vaccination; comorbid infections; comorbidity; immunogenicity; efficacy; tolerability.

For reference: Naumtseva MS, Belov BS, Aleksandrova EN, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: Results of a two-year follow-up study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):674-680 (In Russ.).

doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-674-680

В современной ревматологии коморбидные инфекции оказывают значимое влияние на течение и прогноз системных заболеваний соединительной ткани. Среди инфекционных осложнений у больных ревматическими заболеваниями (РЗ) первое место по частоте (22–67%) занимают пневмонии. При ревматоидном артрите (РА) пневмонии также являются лидирующими в структуре инфекционных заболеваний, их частота составляет 54% [1]. Пневмония – одна из основных инфекций, приводящих к госпитализации пациентов с РА (841,5 на 100 тыс. пациенто-лет) [2]. У больных РЗ летальность от пневмонии в целом составляет 11–22%, при РА – 8–22% [3]. Основным возбудителем данного заболевания является *Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae)* [4].

В настоящее время значимость проблемы пневмоний, равно как и других инфекций, у больных РЗ особенно возросла в связи с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). О важности рассматриваемого вопроса свидетельствуют и опубликованные в течение последних четырех лет рекомендации по применению различных вакцин при РЗ, изданные рядом научных международных (включая Европейскую антиревматическую лигу – EULAR) и национальных (в том числе Американской коллегией ревматологов – ACR) организаций [5–9]. В этих документах вакцинация от пневмококковой инфекции настоятельно рекомендуется всем пациентам с РЗ из-за высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей. Также подчеркивается необходимость создания регистров вакцинированных больных с акцентом на эффективность и безопасность вакцинации.

Цель исследования – изучение иммуногенности, безопасности и клинической эффективности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА в течение 2 лет наблюдения.

Материал и методы

В открытое проспективное сравнительное исследование включено 110 человек в возрасте от 23 до 76 лет, из них женщин – 81 (73,6%), мужчин – 29 (26,4%), включая 79 больных РА, а также 31 испытуемого без системных воспалительных РЗ (контрольная группа – КГ). Пациенты с РА, наблюдавшиеся в рамках настоящей работы, также были включены в исследование РЕМАРКА (**Р**оссийское иссл**Е**дование **М**етотрекс**А**та и генно-инженерных биологических препаратов при **Р**аннем а**К**тивном **А**ртрите; REMARCA) [10, 11]. Во всех случаях диагноз РА был достоверным в соответствии с существующими критериями EULAR/ACR 2010 г. [12]. Дополнительным критерием включения являлось наличие в анамнезе двух и более случаев острых инфекций нижних дыхательных путей. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. У всех участников исследования было получено информированное согласие. Критериями исключения являлись непереносимость компонентов вакцины в анамнезе, симптоматика выраженной печеночной и/или почечной недостаточности, факт вакцинации от пневмококковой инфекции в течение трехлетнего периода до момента включения в исследование, наличие признаков текущей инфекции дыхательных путей, а также беременность и кормление грудью. В группе больных РА преобладали женщины среднего возраста с длительностью заболевания свыше 3 лет и умеренной воспалительной активностью (среднее значение DAS28 – 4,32). Терапию метотрексатом (МТ) получали 52 пациента, лефлуномидом (ЛЕФ) – 14, ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНОα)+МТ – 13 (табл. 1).

Средняя доза МТ в группе пациентов с РА составила 17,00±0,63 мг/нед (M±σ), доза ЛЕФ — 20 мг/сут. Среди пациентов с РА, находящихся на комбинированной терапии иФНОα + МТ, инфликсимаб получал один (200 мг один раз в 8 нед), цертолизумаба пэгол – два (200 мг 1 раз в 2 нед), адалимумаб – девять (40 мг 1 раз в 2 нед), этанерцепт – один больной (50 мг 1 раз в 2 нед). Средняя доза МТ в данной группе пациентов составила 21,10±0,99 мг/нед. Доза глюкокортикоидов (ГК) в пересчете на преднизолон в целом составила 9,01±0,37 мг/сут, в группе пациентов, получавших монотерапию МТ, – 8,00±0,44 мг/сут, в группе ЛЕФ – 10,80±1,01 мг/сут.

Наблюдались ⩾12 мес 72 больных РА и 30 лиц КГ, 24 мес – 25 пациентов с РА. В группу со сроком наблюдения 24 мес вошли больные в возрасте от 23 до 68 лет, в том числе 19 (76%) женщин и 6 (24%) мужчин. МТ

Таблица 1 Характеристика больных РА

Параметры	В целом (n=79)	Группы лечения		
		МТ (n=52)	ЛЕФ (n=14)	иФНОα+МТ (n=13)
Пол, n (%):				
женщины	58 (73)	35 (67)	12 (85)	11 (85)
мужчины	21 (27)	17 (33)	2 (15)	2 (15)
Возраст, годы, M±σ	51,07±1,51	50,00±1,72	55,28±4,46	49,53±3,79
Длительность заболевания, мес, M±σ	80,89±9,99	78,23±12,97	106,50±23,84	63,92±2,00
РФ+, n (%)	66 (83)	43 (83)	14 (100)	9 (69)
DAS28 исходно, баллы, M±σ	4,32±0,13	4,26±0,16	4,5±0,29	4,34±0,28

в средней дозе 19,80±1,20 мг/нед получали 15 пациентов, ЛЕФ 20 мг/сут – 7, иФНОα+МТ – трое. Средняя доза МТ в группе пациентов с РА, получающих комбинированную терапию, составила 23,70±0,90 мг/нед, все больные получали адалимумаб по 40 мг 1 раз в 2 нед. Трем пациентам, принимавшим ЛЕФ, по завершении 12 мес наблюдения был назначен ритуксимаб (1000 мг внутривенно капельно).

Вакцинацию 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной «Пневмо-23» (Sanofi Pasteur) проводили однократно в дозе 0,5 мл подкожно на фоне продолжения терапии основного заболевания МТ или ЛЕФ либо за 3–4 нед до назначения иФНОα. При выявлении отягощенного аллергологического анамнеза назначали антигистаминные препараты за 2 дня до и через 2 дня после введения вакцины. Во время контрольных визитов (через 1, 3, 12 и 24 мес после введения вакцины) проводили клинический осмотр больного, общепринятые лабораторные исследования (общий, биохимический анализ крови, определение уровней С-реактивного белка, ревматоидного фактора). При подозрении на развитие пневмонии 20 пациентам с РА выполнялась рентгенография органов грудной клетки.

Клиническую эффективность и безопасность оценивали у всех лиц, включенных в исследование. Уровни антител к капсульному полисахариду пневмококка (АТ) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов VaccZymeTM Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Бирмингем, Великобритания). В настоящее время общепринятые значения содержания АТ, необходимые для защиты от инфекций нижних дыхательных путей, в литературе отсутствуют. В связи с этим иммунный ответ на вакцину расценивали как достаточный, если уровни АТ как минимум в два раза превышали исходные на протяжении периода наблюдения. Наряду с этим для каждого пациента определяли коэффициент постиммунизационного ответа (КПО), вычисляемый как отношение содержания поствакцинальных АТ во время II, III, IV и V визитов к исходному.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, США) с использованием параметрических и непараметрических методов оценки результатов (t-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона). При оценке факторов риска неудовлетворительного ответа на вакцинацию выполняли подсчет отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ).

Результаты

За время наблюдения клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае. При проведении опроса пациентов большинство (96%) из них отмечали отсутствие либо более легкое течение острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей в течение этого периода.

Динамика концентрации АТ в течение 12 мес наблюдения представлена в табл. 2.

Как следует из табл. 2, у больных РА концентрация АТ, по сравнению с исходными показателями, значимо повышалась ко II визиту, достигала максимума во время III визита и несколько снижалась к 12-му месяцу наблюдения (IV визит). В КГ прослеживалась аналогичная закономерность. В целом при РА уровни иммунного ответа были сопоставимы с таковыми КГ, а также значимо превышали исходные более чем в 2,5 раза (табл. 3).

Мы не наблюдали существенных различий динамики содержания АТ у больных, получающих различную противовоспалительную терапию (табл. 4).

Как следует из табл. 5, концентрация АТ значимо повышалась ко II и III визитам, а затем несколько снижалась к 12-му месяцу наблюдения (IV визит) вне зависимости от значения индекса DAS28. Выраженность иммунного ответа также не зависела от активности РА.

Доля больных РА и лиц из КГ, ответивших на лечение, у которых было выявлено повышение уровня АТ в два раза и более на каждом из этапов наблюдения, через год составила 61 и 70% соответственно. Число ответивших на терапию среди больных РА в сравнении с КГ от III к IV визиту несколько снизилось; тем не менее оно оставалось на вполне приемлемом уровне, превышающем 60%.

У 44 больных РА был получен позитивный иммунный ответ на вакцину (повышение концентрации АТ

Таблица 2 Концентрация АТ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]

Группы	I визит (исходно)	II визит (1 мес)	III визит (3 мес)	IV визит (12 мес)
Больные РА (n=72)	82,20 [46,00; 133,50]	245,71* [145,20; 317,71]	325,50* [265,00; 450,40]	250,62* [187,70; 316,90]
КГ (n=30)	100,50 [78,00; 127,50]	227,01 [135,50; 301,00]	355,44* [276,00; 684,00]	294,87* [202,70; 350,60]

Примечание. * – p<0,05 (по сравнению с исходными значениями).

Таблица 3 Значения КПО у больных РА и лиц КГ на протяжении периода наблюдения, M±σ

Группы	II визит (1 мес)	III визит (3 мес)	IV визит (12 мес)
Больные РА (n=72)	2,8±2,10	3,87±1,25	3,1±2,01[a]
КГ (n=30)	2,15±0,25	3,49±2,27	2,2±1,78[a]

Примечание. (I визит РА – II визит РА) p <0,001; (I визит РА – III визит РА) p=0,002; (I визит РА – IV визит РА) p <0,001; (I визит КГ – II визит КГ) p <0,001; (I визит КГ – III визит КГ) p <0,001; (I визит КГ – IV визит КГ) p=0,003; при сравнении групп: [a] – p>0,05.

в два раза и более), к 12-му месяцу наблюдения 28 пациентов не ответили на вакцинацию. В группе не ответивших на терапию преобладали пациенты старше 50 лет, получающие МТ, а также с низким уровнем АТ перед введением вакцины. С целью определения факторов риска недостаточного ответа на вакцину был проведен моновариантный анализ по 21 признаку (табл. 6). Значимыми факторами риска негативного ответа на вакцину оказались отрицательные результаты через 1 мес (ОШ = 5,467; 95% ДИ 1,307–22,856) и 3 мес (ОШ = 4,487; 95% ДИ 1,581–12,736).

Оценку безопасности вакцинации проводили у 110 испытуемых, включенных в исследование. Во всех случаях отмечено благоприятное течение поствакцинального периода. У 72 (65%) каких-либо неблагоприятных реакций (НР) на вакцину не наблюдалось, у 38 (35 %) отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте введения вакцины, субфебрилитет. Указанные НР по причине их типичности расценены как имеющие непосредственную связь с вакцинацией и полностью регрессировали в течение суток без дополнительных мер. Данные НР не имели определенных ассоциаций с проводимой терапией и не требовали изменения схем лечения РА. При сравнении переносимости вакцинации у пациентов с РА и лиц из КГ значимых различий не обнаружено (табл. 7).

Индекс DAS28 у больных РА (рис. 1) в течение первого года после вакцинации достоверно снизился с 4,32 до 3,31 (p< 0,001).

Несмотря на снижение содержания АТ к IV визиту, их концентрация оставалась на должном уровне у пациентов, наблюдавшихся в течение 2 лет, и значимо повышалась к 24-му месяцу (табл. 8). При анализе динамики КПО наблюдалась аналогичная закономерность (рис. 2).

За 2 года индекс DAS28 значимо снизился с 3,9 (I визит) до 2,9 (V визит); p<0,001 (рис. 3). На протяжении второго года наблюдения НР, связанных с вакцинацией, не наблюдали.

Обсуждение

Несмотря на наличие методических рекомендаций, подготовленных экспертами EULAR, ACR и других медицинских сообществ, у ряда врачей по-прежнему сохраняется предубеждение относительно эффективности и (что не менее важно) безопасности вакцинации у ревматологических больных.

По нашим данным, у больных РА в целом имела место выраженная положительная реакция на изучаемую вакцину. Несмотря на то что уровень АТ у них был несколько ниже, чем в контроле, эти различия не достигали статистической достоверности. Следовательно, наличие РА как такового не влечет за собой значимое снижение иммунного ответа на 23-валентную полисахаридную пневмококковую вакцину по сравнению с КГ.

Применение МТ, ЛЕФ и комбинированной терапии (иФНОα + МТ) значимо не влияло на постиммунизационный ответ. Доля ответивших на введение вакцины к концу первого года наблюдения среди больных РА составила 61%, что рассматривается как вполне приемлемый показатель, который практически совпадает с данными других авторов [13].

Таблица 4 Концентрация АТ (мг/л) в зависимости от проводимой терапии на протяжении периода наблюдения, Me [25-й; 75-й перцентили]

Группы	I визит (исходно)	II визит (1 мес)	III визит (3 мес)	IV визит (12 мес)
МТ (n=52)	89,25 [48,80; 133,50]	222,60 [131,17; 286,48]	318,00 [222,70; 468,00]	243,00 [166,40; 287,68]
ЛЕФ (n=10)	45,70 [28,54; 68,50]	245,71 [186,19; 268,06]	312,50 [289,00; 325,50]	201,50 [187,70; 223,10]
иФНОα + МТ (n=10)	118,00 [47,80; 172,50]	322,82 [159,51; 355,51]	446,00 [356,47; 513,70]	384,00 [316,90; 410,00]

Примечание. МТ: (I и II визиты) p<0,001; (I и III визиты) p<0,001; (I и IV визиты) p=0,017; ЛЕФ: (I и II визиты) p=0,017; (I и III визит) p=0,028; (I и IV визиты) p=0,043; иФНОα + МТ: (I и II визиты) p=0,01; (I и III визиты) p=0,01; (I и IV визиты) p=0,015.

Таблица 5 Концентрация АТ (мг/л) у пациентов с РА с различной степенью активности на момент включения в исследование, Me [25-й; 75-й перцентили]

Исходная активность РА	I визит (исходно)	II визит (1 мес)	III визит (3 мес)	IV визит (12 мес)
Низкая (n=11)	108,15 [88,50; 133,50]	199,01 [109,76; 333,75]	354,00 [300,00; 519,00]	483,50 [351,00; 616,00]
Умеренная (n=42)	72,36 [45,70; 117,40]	232,10 [147,27; 290,80]	318,00 [149,20; 450,40]	220,0 [160,00; 267,50]
Высокая (n=19)	68,50 [47,80; 133,50]	267,79 [158,60; 358,30]	325,50 [284,76; 432,00]	332,29 [230,90; 384,00]

Примечание. 2,6⩽ DAS28 <3,2: (I и II визиты) p=0,017; (I и III визиты) p=0,017; (I и IV визиты) p=0,012; 3,2⩽ DAS28 <5,1: (I и II визиты) p<0,001; (I и III визиты) p<0,001; (I и IV визиты) p<0,001; DAS28 >5,1: (I и II визиты) p=0,04; (I и III визиты) p=0,004; (I и IV визиты) p=0,003.

В результате проведенного моновариантного анализа, включавшего 21 признак, в качестве значимых предикторов негативного ответа на вакцину через год после начала наблюдения фигурировали отрицательные результаты на промежуточных этапах контроля, а именно – во время II и III визитов. По другим показателям, включавшим возраст, пол, давность заболевания, проводимое лечение (в том числе дозы и длительность применения тех или иных препаратов), исходные средние титры пневмококковых антител и т. д., статистически значимых различий не выявлено. На наш взгляд, эти результаты имеют большое практическое значение, поскольку с высокой долей вероятности позволяют прогнозировать стойкость ответа на вакцину уже на ранних (1–3 мес) сроках после вакцинации. Из этого вытекает необходимость определения у каждого больного — кандидата на вакцинацию уровня АТ в сыворотке крови исходно, а также в ранние сроки после вакцинации.

Таблица 6 Предикторы негативного поствакцинального ответа

Параметры	ОШ	95% ДИ
Возрастные категории:		
до 30 лет	1,051	0,164–6,723
30–50 лет	0,529	0,185–1,511
старше 50 лет	1,759	0,653–4,737
старше 65 лет	1,056	0,270–4,131
Терапия:		
ЛЕФ	0,334	0,443–6,492
МТ	1,258	0,430–3,678
иФНОα + МТ	0,346	0,068–1,766
Лечение ГК	0,795	0,272–2,324
Длительность заболевания:		
<1 года	2,272	0,694–10,711
<3 лет	0,650	0,214–0,975
<5 лет	1,149	0,214–1,975
>5 лет	1,149	0,326–4,052
Факт негативного ответа:		
при II визите	5,467	1,307–22,856
при III визите	4,487	1,581–12,736

Таблица 7 Переносимость вакцинации, n (%)

Переносимость	РА (n=79)	КГ (n=31)
НР не возникали	53 (67)	19 (61)
Боль, припухлость в месте введения вакцины, субфебрилитет	26 (33)	12 (39)

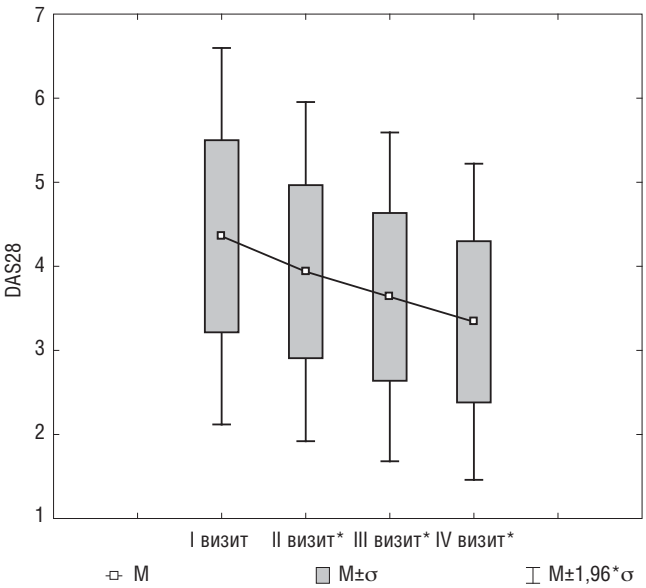


Рис. 1. Динамика индекса DAS28 у больных РА на протяжении первого года наблюдения (n=72). * – p<0,001 (по сравнению с исходным визитом). σ – стандартное отклонение

Отсутствие значимых ассоциаций негативного поствакцинального ответа с различными клинико-демографическими показателями у больных РА позволяет вести речь о снятии ряда препятствий, касающихся как самого заболевания, так и его лечения, для иммунизации 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной, за исключением документально подтвержденной непереносимости компонентов последней.

Несомненно важным представляется вопрос о продолжительности поствакцинального эффекта, особенно с учетом того, что большинство исследований, посвященных оценке иммуногенности различных вакцин при РЗ, являются краткосрочными (1–3 мес). По нашим данным, на протяжении двухлетнего наблюдения титры поствакцинальных АТ продолжали оставаться на должном уровне, что подтверждается динамикой КПО. С другой стороны, в исследовании шведских авторов через 1,5 года после иммунизации 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной протективные уровни антител сохранялись, в зависимости от проводимой терапии, лишь у 20–40% больных. Авторы предлагают установить более ранние сроки пневмококковой ревакцинации у больных РА по сравнению с общей популяцией (в последнем случае — 5 лет) [14].

Отметим, что вопрос о необходимости ревакцинации против пневмококковой инфекции остается предметом дискуссий. Одни исследователи считают, что повторное введение вакцины не оказывает бустерного эффекта, так как пневмококковые полисахаридные капсульные антигены вызывают иммунный ответ по Т-независимому механизму. Другие полагают, что в дополнительном введении вакцины нуждаются все, за исключением здоровых молодых людей [15]. Третьи утверждают, что ревакцинация должна проводиться пациентам с определенными медицинскими состояниями, связанными с повышенным риском тяжелой пневмококковой инфекции (который отмечается и при РЗ), и пациентам старше 65 лет. Достижение консенсуса по этому вопросу представляется чрезвычайно важным, учитывая возможное снижение иммунного ответа к некоторым серотипам полисахаридной вакцины у ранее привитых.

На основании более чем 30-летнего клинического опыта применения у различных контингентов пневмококковые вакцины расцениваются как безопасные. С этим полностью согласуются данные нашего исследования, в котором частота НР составила 35%. Эти реакции рассматривались как типичные поствакцинальные и претерпели полное обратное развитие в течение суток без дополнительных мероприятий. Определенной связи данных реакций с проводимой терапией не отмечено. Каких-либо значимых изменений лабораторных пара-

Таблица 8 Динамика содержания АТ у пациентов с РА на протяжении двухлетнего периода наблюдения, мг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили] (n=25)

РА (n=25)	I визит (исходно)	II визит (1 мес)	III визит (3 мес)	IV визит (12 мес)	V визит (24 мес)
Содержание АТ	63,92 [42,80; 109,5]	250,73* [163,37; 297,58]	306,82* [222,70; 519,00]	240,79* [187,70; 351,00]	298,70* [175,99; 420,81]

Примечание. * – p<0,01 (по сравнению с исходным визитом).

метров функции костного мозга, печени и почек не наблюдалось.

В нашей работе у больных РА индекс активности болезни DAS28 претерпел значимое снижение, т. е. имела место четкая позитивная динамика со стороны основного РЗ, которая отмечалась при всех вариантах лечения. Таким образом, мы не наблюдали какого-либо негативного влияния вакцинации на течение основного заболевания. Это полностью совпадает с одним из тезисов авторов швейцарских рекомендаций [5] – вакцинация не является триггером ни аутоиммунных воспалительных заболеваний, ни их обострений.

Прямое положительное влияние 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины на активность РА маловероятно. По всей видимости, отсутствие пневмококковых инфекций позволяет не прерывать проводимую терапию иммуносупрессивными препаратами, а, напротив, способствует ее осуществлению в постоянном режиме.

Основываясь на теоретических рисках обострения болезни после иммунизации у нестабильных больных с аутоиммунными воспалительными РЗ, эксперты EULAR рекомендуют проводить вакцинацию во время неактивной фазы заболевания [9]. Однако преобладание больных РА со средней и высокой степенью активности (84,7%) на исходном этапе нашего исследования, а также продемонстрированная значимая положительная динамика индекса DAS28 на протяжении двух лет наблюдения позволяют вести речь о безопасности вакцинации, выполненной не только в неактивной стадии болезни (в соответствии с рекомендациями EULAR), но и на фоне активного воспалительного процесса. Следовательно, на два из поставленных экспертами EULAR ключевых вопросов («Влияет ли активность болезни на эффективность вакцинации у больных РЗ?» и «Влечет ли активность болезни значимые отрицательные последствия вакцинации у больных РЗ?») мы вправе дать отрицательные ответы применительно к нашей работе.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА. Несомненно, что в целях определения временных интервалов для ревакцинации, более детальной оценки эффективности и безопасности данной вакцины в зависимости от времени иммунизации, вида лечения РЗ, а также на отдаленных сроках наблюдения необходимы дальнейшие клинические исследования. Более того, предстоит большая работа по внедрению рекомендаций по вакцинации среди больных воспалительными РЗ. Учитывая низкий охват вакцинацией больных РЗ, а также известную настороженность (вплоть до негативизма) в данном вопросе среди ряда врачей, эта деятельность должна осуществляться с определенной методичностью, иначе она не будет удачной.

Для того чтобы наши больные убедились в необходимости вакцинации, они должны получать полную проверенную однозначную информацию об инфекции, против которой проводится прививка, и о самой вакцине (чему могут способствовать и результаты нашего исследования). Влияние ревматолога будет еще более ус-

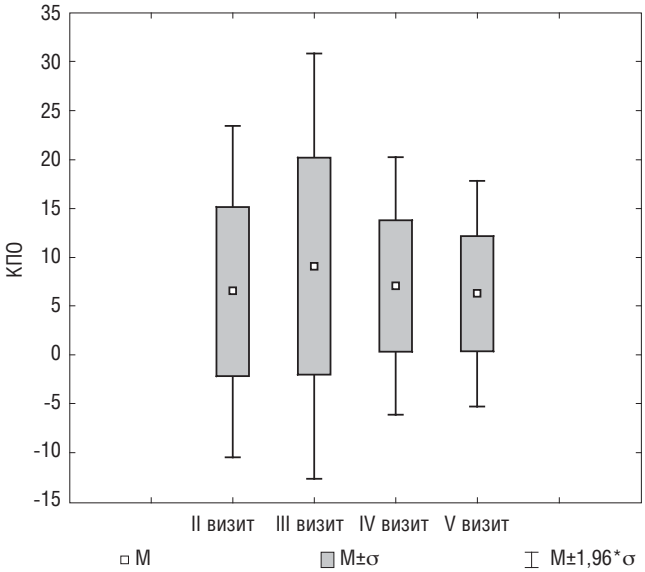


Рис. 2. Динамика КПО у больных РА на протяжении 24 мес наблюдения

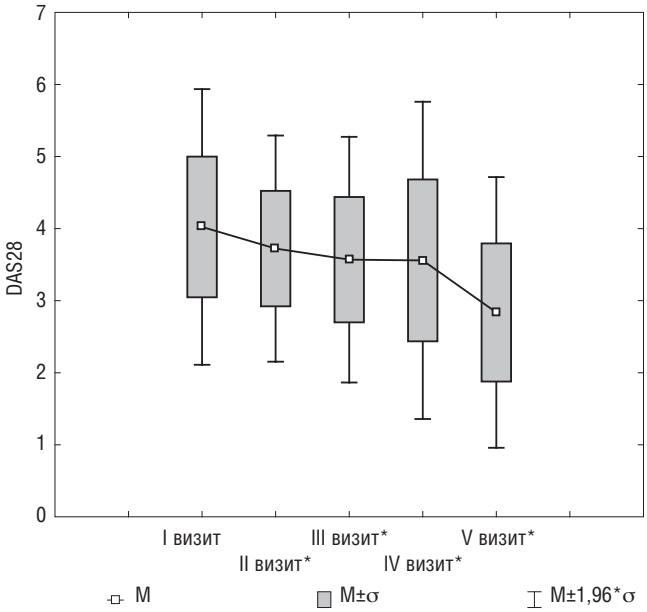


Рис. 3. Динамика индекса DAS28 у больных РА на протяжении двухлетнего наблюдения (n=25). * – p<0,01 (по сравнению с исходным визитом)

пешным, если он знаком с последними данными научной литературы, осознает возможность риска и примет во внимание опасения пациента. «Наши больные видят своего ревматолога чаще, чем врачей первичного звена, что дает нам возможность информировать, обучить и побудить наших пациентов к вакцинации» [16]. Также немаловажной задачей ревматологов является информирование, обучение и консультирование своих коллег при решении вопросов, связанных с вакцинацией ревматологических пациентов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287-93. doi: 10.1002/art.10524
2. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(3):387-93.
3. Koivuniemi R, Leirisalo-Repo M, Suomalainen R, et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(4):273-6. doi: 10.1080/03009740600556258
4. Чучалин АГ. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015;17(2):84-126 [Chuchalin AG. Clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2015;17(2):84-126 (In Russ.)].
5. Bühlera S, Eperon G, Ribi C, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Medi Weekly*. 2015;145:14159. doi: 10.4414/smw.2015.14159
6. Ranjan P, Chakrawarty A, Kumari A, Kumar J. Immunization in patients with rheumatic diseases: A practical guide for general practitioners. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(5):OE01-4. doi: 10.7860/JCDR/2015/14147.5972
7. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309-18. doi: 10.1093/cid/cit816
8. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(5):625-39. doi: 10.1002/acr.21641
9. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):414-22. doi: 10.1136/ard.2010.137216
10. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51:117-25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51:117-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
11. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607-14 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (remarca trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584
13. Elkayam O, Paran D, Caspi D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis*. 2002;34(2):147-53. doi: 10.1086/338043
14. Kapetanovic MC, Saxne T, Truedsson L, Geborek P. Persistence of antibody response 1.5 years after vaccination using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with arthritis treated with different antirheumatic drug. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R1. doi: 10.1186/ar4127
15. Musher DM, Phan HM, Watson DA, Baughn RE. Antibody to capsular polysaccharide of Streptococcus pneumoniae at the time of hospital admission for Pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis*. 2000;182(1):158-67. doi: 10.1086/315697
16. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(1):106-11. doi: 10.1093/rheumatology/kei193

Оценка активности увеита с помощью индекса BOS24 у пациентов с болезнью Бехчета

Лисицына Т.А.[1], Давыдова Г.А.[2], Хатагова З.Р.[2], Катаргина Л.А.[2], Алекберова З.С.[1]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия
[1]115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [2]14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow 105062

Контакты: Татьяна Андреевна Лисицына; **talisitsyna@rambler.ru**

Contact: Tatiana Lisitsyna; **talisitsyna@rambler.ru**

Поступила 16.06.16

Цель исследования – оценить динамику активности текущего увеита с использованием индекса обострения увеита BOS24 (Behcet's disease Ocular attack Score 24) на фоне противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии у пациентов с болезнью Бехчета (ББ).
Материал и методы. 103 из 138 (75,6%) пациентов с ББ, достоверной согласно критериям ISGBD 1990 г., имели поражение глаз, 55 из 103 (53,4%) – обострение увеита. У 55 пациентов с обострением увеита активное воспаление выявлено в 94 глазах. Активность увеита оценивали в динамике по индексу BOS24, включающему 6 параметров с максимальным счетом 24 балла, на фоне противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии.
Результаты и обсуждение. Средний счет по индексу BOS24 для 94 глаз с активным увеитом при включении в исследование составил 9,33±0,91 балла. Максимально выраженные воспалительные изменения были обнаружены в задней камере глаза, преимущественно в зоне периферической сетчатки, реже – в зоне фовеа и в диске зрительного нерва. Всем пациентам с обострением увеита проводилась системная терапия глюкокортикоидами, циклоспорином и/или азатиоприном. После 8,92±3,47 мес лечения средний счет по индексу BOS24 статистически значимо (p<0,001) снизился и составил 2,20±1,02 балла. Наиболее существенные положительные изменения отмечались в передней камере глаза (p=0,03), в стекловидном теле (p<0,01) и в периферической сетчатке (p<0,001).
Заключение. Индекс BOS24 является надежным инструментом, позволяющим количественно определить активность увеита у больных ББ и ее динамику на фоне противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии.
Ключевые слова: болезнь Бехчета; индекс активности увеита; терапия.
Для ссылки: Лисицына ТА, Давыдова ГА, Хатагова ЗР и др. Оценка активности увеита с помощью индекса BOS24 у пациентов с болезнью Бехчета. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):681-686.

EVALUATION OF UVEITIS ACTIVITY USING BOS24 IN PATIENTS WITH BEHCET'S DISEASE

Lisitsyna T.A.[1], Davydova G.A.[2], Khatagova Z.R.[2], Katargina L.A.[2], Alekberova Z.S.[1]

Objective: to estimate changes of uveitis activity using BOS24 (Behcet's disease Ocular attack Score 24) during anti-inflammatory and immunosuppressive therapy in patients with Behcet's disease (BD).
Subjects and methods. 103 (75.6%) of the 138 patients with BD fulfilled the 1990 International Study Group for Behcet's Disease (ISGBD) criteria had eye lesions; 55 (53.4%) of the 103 patients had an exacerbation of uveitis. 55 patients with an exacerbation of uveitis were found to have active inflammation in 94 eyes. The activity of uveitis was monitored during anti-inflammatory and immunosuppressive therapy, by using BOS24 that consists of 6 parameters with maximal possible value 24.
Results and discussion. The mean BOS24 for 94 eyes with active uveitis at baseline was 9.33±0.91. The most pronounced inflammatory changes were found in the posterior chamber of the eye, mainly in the area of the peripheral retina, rarely in the area of the fovea and in the optic disc. All the patients with an exacerbation of uveitis received systemic therapy with glucocorticoids, cyclosporine and/or azathioprine. After 8.92±3.47 months of treatment, the mean BOS2 decreased significantly (p < 0.001) to 2.20±1.02. The most substantial positive changes were noted in the anterior chamber of the eye (p = 0.03), vitreous humor (p < 0.01), and peripheral retina (p < 0.001).
Conclusion. BOS24 is a reliable tool to quantify uveitis activity in patients with BD and its dynamics during anti-inflammatory and immunosuppressive therapy.
Key words: Behcet's disease; uveitis activity index; therapy.
For reference: Lisitsyna TA, Davydova GA, Khatagova ZR, et al. Evaluation of uveitis activity using BOS24 in patients with Behcet's disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):681-686 (In Russ.).
doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-681-686

Болезнь Бехчета (ББ) – системный васкулит, при котором поражение глаз часто приводит к инвалидизации пациента [1, 2]. По данным литературы, глаза вовлекаются в патологический процесс у 50–70% больных ББ [1–4]. Воспаление диагностируется во всех отделах сосудистой оболочки глаза и проявляется иритом, иридоциклитом, хориоретинитом, васкулитом сетчатки, окклюзией вен сетчатки, оптическим невритом, неоваскуляризацией сетчатки и кровоизлиянием в стекловидное тело [5]. Наиболее часто при ББ встречается генерализованный или задний увеит; изолированный передний увеит выявляется только у 10% пациентов [5]. Для снижения активности внутриглазного воспалительного процесса при ББ в соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) с успехом используют глюкокортикоиды (ГК), цик-

лоспорин А, азатиоприн и колхицин [6]. Лечение рефрактерного увеита при ББ ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНОα), в частности инфликсимабом и адалимумабом, значительно снизило число обострений увеита (ОУ) и позволило сохранить зрение большинству пациентов [7–13].

Оценка степени активности и эффективности терапии увеита при ББ традиционно основывается на подсчете частоты ОУ, изменении остроты зрения, локализации воспалительного процесса (задний и генерализованный увеит более серьезны, чем передний), наличия или отсутствия тяжелых воспалительных проявлений (гипопион, вовлечение сетчатки, желтого пятна – макулы – или диска зрительного нерва – ДЗН) и мнении врача о тяжести каждого обострения (легкое, умеренное, тяжелое) [5]. Однако частота ОУ не всегда отражает степень его активности. Для оценки общей активности ББ используется индекс BDCAF (Behcet Disease Current Activity Form), в котором учитывается лишь наличие ОУ, однако степень выраженности внутриглазного воспаления посчитать по этому индексу невозможно из-за субъективности отраженных в индексе показателей [14, 15].

В 2014 г. Японская исследовательская группа по изучению офтальмологических проявлений ББ (The Ocular Behcet's Disease Research Group of Japan) высоко оценила и предложила к использованию при ББ новый индекс для оценки активности текущего увеита – BOS24 (Behcet's disease Ocular attack Score 24) [5]. Авторы предлагают применять его для оценки выраженности каждого ОУ на момент обращения к офтальмологу. Если ОУ отмечается в обоих глазах, то индекс BOS24 подсчитывают для каждого глаза в отдельности. При подсчете индекса учитываются только объективные данные, подтверждающие текущее воспаление, и не принимается во внимание острота зрения, которая часто не коррелирует с выраженностью ОУ. Не учитываются также признаки хронического воспаления, такие как «старые» клетки в передней камере глаза, деструкция стекловидного тела и макулярный отек. BOS24 предлагается использовать как в проспективных, так и в ретроспективных исследованиях, а также в клинической практике офтальмолога, имеющего дело с увеитами [5].

Целью настоящей работы стала оценка активности текущего увеита и ее динамики на фоне противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии с использованием индекса BOS24 у пациентов с ББ.

Материал и методы

В исследование включено 138 пациентов с достоверным, согласно классификационным критериям международной группы ISGBD 1990 г. [16], диагнозом ББ, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты прошли комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца Минздрава России.

Среди пациентов преобладали мужчины (67%). Средний возраст составлял 32,5±0,88 года, средняя длительность ББ – 136,5±9,43 мес (около 11 лет). Пациенты различались по этнической принадлежности: 69,5% из них были уроженцами Северного Кавказа, большей частью – этническими дагестанцами (36,7%) и чеченцами (10,9%), 17,2% – русскими. Из 81 пациента, обследованного на носительство HLA-B5(51) антигена, ассоциирующегося с ББ, 47 (58,0%) имели положительный результат. В большинстве случаев диагноз ББ устанавливался поздно – на 8–9-м году болезни. Активность ББ оценивали с помощью индекса BDCAF [15], степень тяжести ББ – согласно классификации Ch. Zouboulis [17]. На момент включения в исследование большинство (64%) пациентов имели высокую степень тяжести и умеренную текущую активность заболевания (BDCAF составлял в среднем 3,57±0,19 балла). Адекватная терапия ББ до госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в большинстве случаев не проводилась, средняя длительность постоянной терапии ББ составила 3,05±0,46 года.

Поражение глаз имели 103 из 138 (75,6%) пациентов. У 55 (53,4%) из них было диагностировано ОУ. ОУ считали острое появление признаков внутриглазного воспаления с клиническими проявлениями увеита (инъецированность конъюнктивы, плавающие помутнения перед глазами, снижение остроты зрения и т. п.) и характерными признаками, выявляющимися при биомикроскопии (исследование с помощью щелевой лампы) и офтальмоскопии (исследование глазного дна) [5].

Активность увеита оценивали с помощью индекса BOS24 [5]. Максимальный счет по этому индексу может составить 24 балла. Высокий счет BOS24 характерен для воспалительного поражения сетчатки, особенно ее заднего полюса и фовеальной зоны. При подсчете индекса учитывается выраженность воспалительных изменений в 6 различных участках глаза – «свежие» клетки в передней камере (максимально 4 балла), прозрачность стекловидного тела (максимально 4 балла), периферические повреждения на глазном дне (максимально 8 баллов), повреждения заднего полюса (максимально 4 балла), фовеальные повреждения (максимально 2 балла) и повреждения ДЗН (максимально 2 балла; рис. 1, табл. 1). Выраженность воспаления в передней камере глаза определяется в индексе по количеству клеток в соответствии с несколько модифицированными рекомендациями рабочей группы по стандартизации номенклатуры увеитов – Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group [18]. При этом число клеток в передней камере оценивают с помощью полуколичественного метода, предполагающего 6 степеней активности: 0 (нет клеток), 0,5+ (1–5), 1+ (6–15), 2+ (16–25), 3+ (26–50) и 4+ (51 и более клеток в поле зрения при исследовании с помощью щелевой лампы). Для удобства клетки в передней камере, посчитанные как 0,5+ или 1+ в классификации рабочей группы SUN, в индексе BOS24 считаются как 1+. Прозрачность стекловидного тела (максимальное повреждение – 4 балла) оценивается по шкале, предложенной R.B. Nussenblatt и соавт. [19], с небольшой модификацией, а именно – используется полуколичественная оценка по 6 степеням активности, учитывающим четкость визуализации ДЗН, сосудов сетчатки, слоев нервных волокон при офтальмоскопии: 4+ (нечеткая визуализация ДЗН); 3+ (ДЗН виден, но границы его выглядят нечеткими); 2+ (более четкая визуализация сосудов сетчатки); 1+ (более четкая визуализация ДЗН и сосудов сетчатки); следы (незначительная размытость контуров ДЗН, но слои нервных волокон не видны); 0 (нет помутнения). Для удобства помутнение стек-

ловидного тела, расцененное как «следы» и 1+ в классификации R.B. Nussenblatt, в индексе BOS24 подсчитывается как 1+.

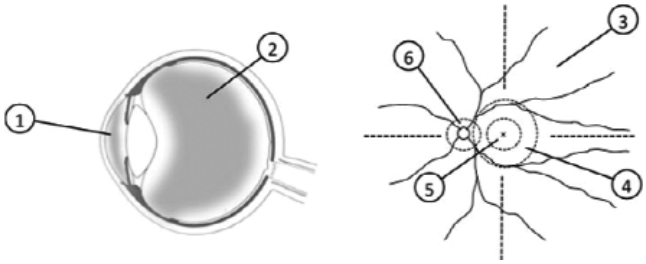
Для подсчета воспалительных изменений на сетчатке последнюю условно делят на задний полюс (зону между височных сосудистых аркад) и периферическую сетчатку (зону кнаружи от височных сосудистых аркад), причем последняя делится на 4 зоны для каждого квадранта: верхневисочную, нижневисочную, верхненазальную, нижненазальную. При оценке периферической сетчатки 2 балла добавляется для каждого квадранта с новыми воспалительными изменениями, а именно – экссудатом или геморрагиями (максимально возможно 8 баллов). Отек сетчатки часто бывает проявлением хронического воспаления, в связи с чем он не учитывается при подсчете в случае отсутствия других признаков воспаления. Когда оценивается задний полюс сетчатки, высчитывается процент области новых воспалительных изменений (кровоизлияния, экссудат) без включения зон отека сетчатки. Счет 2 балла выставляется, если зона воспалительных изменений не превышает 10%; 3 балла – если >10%, но <25%; 4 балла – если ⩾25%.

Фовеа (центральная часть макулы) считается прогностически наиболее важной зоной для пациентов с ББ, поэтому любые новые кровоизлияния или экссудат в этой области добавляют 2 балла к общему счету. Новые воспалительные изменения в области ДЗН (отек ДЗН, сопровождающийся кровоизлияниями, экссудацией, отеком перипапиллярной сетчатки) расцениваются как 2 балла при подсчете повреждений ДЗН.

Для статистической обработки материала использовались методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 6.0 и SPSS. Результаты представлены в виде M±m, где M – среднее арифметическое, а m – статистическая погрешность его определения (среднеквадратичное отклонение среднего по группе), а также в виде медианы с интерквартильным размахом – Me [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении средних значений по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу вышеуказанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами при помощи аналогичных непараметрических методов с использованием критерия Манна–Уитни. Достоверность различия частот определяли при помощи критерия χ^2 (для таблиц 2 на 2 – в точном решении Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Фишера и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при p<0,05.

Результаты

Больные ББ с ОУ не отличались от пациентов без такового по возрасту (31,0±1,34 и 35,1±1,61 года), возрасту дебюта ББ (19,0±1,19 и 22,2±1,67 года), возрасту установления диагноза ББ (28,6±1,36 и 30,6±1,57 года), длительности ББ (135,2±15,7 и 148,3±16,1 мес соответственно). Среди пациентов с ОУ было статистически значимо больше мужчин, чем среди больных без ОУ (80 и 62,5% соответственно; p=0,039). Длительность поражения глаз у пациентов с ОУ была статистически значимо меньшей, чем без ОУ (3,24±0,58 и 7,06±1,37 года соответственно; p=0,014). Число ОУ за предшествовавший год было статистически значимо больше в группе пациентов, имевших ОУ на момент осмотра (2,6±0,49 и 0,12±0,05 соответственно; p<0,001). Общая активность ББ по BDCAF была значимо выше в группе больных с ОУ (4,44±0,33 и 3,17±0,31 балла соответственно; p=0,006). Длительность терапии ББ была существенно меньше, чем длительность ББ, причем у пациентов с ОУ – значимо мень-



Воспалительные изменения	Число баллов
1. Клетки в передней камере	0, 1, 2, 3, 4
2. Помутнение стекловидного тела	0, 1, 2, 3, 4
3. Повреждения периферической сетчатки	0, 2, 4, 6, 8
4. Повреждения заднего полюса	0, 2, 3, 4
5. Повреждения в зоне фовеа	0, 2
6. Повреждение ДЗН	0, 2
	Максимально 24 балла

Рис. 1. Индекс обострения увеита при ББ (Behcet's disease Ocular attack Score 24 – BOS24) [5]

Таблица 1 Индекс обострения увеита при ББ (BOS24) [5]

1	***Клетки в передней камере*** *(максимально 4 балла, для оценки используется градация по SUN [18]):* активные клетки: 0 – 0 баллов; 0,5+ или 1+ – 1 балл; 2+ – 2 балла, 3+ – 3 балла; 4+ или гипопион – 4 балла
2	***Помутнение в стекловидном теле*** *(максимально 4 балла, для оценки используется градация SUN и R.B. Nassenblatt [18, 19]):* помутнение: 0 – 0 баллов; 0,5+ или 1+ – 1 балл; 2+ – 2 балла, 3+ – 3 балла; 4+ – 4 балла
3	Новые воспалительные ***изменения в периферической сетчатке*** *(максимально 8 баллов):* добавьте 2 балла для каждого квадранта периферической сетчатки, если в них отмечены новые воспалительные изменения (экссудат, геморрагии, васкулит)
4	Новые воспалительные ***изменения в заднем полюсе сетчатки*** *(максимально 4 балла):* процент области, подверженной новым воспалительным изменениям в заднем полюсе сетчатки: 0% – 0 баллов; >0, но <10% – 2 балла; ⩾10, но < 25% – 3 балла; ⩾25% – 4 балла
5	Новые воспалительные ***изменения в фовеальной зоне*** *(максимально 2 балла):* добавьте 2 балла при наличии любых новых воспалительных изменений (экссудат, геморрагии, васкулит) в фовеальной зоне
6	Новые воспалительные ***изменения в ДЗН*** *(максимально 2 балла):* добавьте 2 балла при наличии любых новых воспалительных изменений в диске зрительного нерва (гиперемия, отек, иногда сопровождающиеся геморрагиями, экссудатом и отеком окружающей диск зрительного нерва сетчатки)

Примечание. Задний полюс сетчатки включает область внутри аркадных сосудов, периферическая сетчатка – область кнаружи от аркадных сосудов, которая делится на 4 области для каждого квадранта (верхневисочную, нижневисочную, верхненазальную и нижненазальную).

Таблица 2 Общая характеристика больных

Показатели	С обострением увеита (n=55)	Без обострения увеита (n=48)	p
Пол, м/ж, n (%)	44/11 (**80**/20)	30/18 (**62,5**/37,5)	0,309
Возраст, годы, M±m	31,0±1,34	35,1±1,61	нд
Возраст дебюта ББ, годы, M±m	19,0±1,19	22,2±1,67	нд
Возраст установления диагноза ББ, годы, M±m	28,6±1,36	30,6±1,57	нд
Возраст вовлечения глаз, годы, M±m	26,0±1,29	30,0±1,84	нд
Длительность ББ, мес, M±m	135,2±15,7	148,3±16,1	нд
Длительность постановки диагноза, M±m	9,53±1,34	8,31±1,25	нд
Длительность поражения глаз, годы, M±m	3,24±0,58	7,06±1,37	0,014
Число обострений увеита за последний год, M±m	2,6±0,49	0,12±0,05	<0,001
BDCAF, баллы, M±m	4,44±0,33	3,17±0,31	0,006
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,8 [1,4; 20,7]	2,2 [1,2; 11,0]	нд
Длительность любой терапии, годы, M±m	1,90±0,53	4,26±0,79	0,017
Длительность терапии ГК, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [0; 24]	8,0 [0; 40]	нд
Доза преднизолона внутрь на момент обследования, мг/сут, M±m	9,17±0,98	7,23±0,90	нд
Число парабульбарных инъекций за год, M±m	4,80±1,92	0,3±0,3	0,032

Примечание. м – мужчины, ж – женщины, нд – недостоверно.

ше, чем у больных без ОУ (1,90±0,53 и 4,26±0,79 года соответственно; p=0,017). При этом длительность непрерывной терапии ГК в группах была сравнима (6,0 [0; 24] и 8,0 [0; 40] мес соответственно), а число парабульбарных введений ГК за последний год было значимо больше в группе пациентов с ОУ (4,80±1,92 и 0,3±0,3 соответственно; p=0,032; табл. 2).

У 55 пациентов с ОУ активное воспаление выявлено в 94 глазах. 35 (64%) пациентов имели генерализованный, 20 (36%) – задний увеит, у 39 (71%) поражение глаз было двусторонним.

Средний счет по BOS24 для 94 глаз с активным увеитом на момент включения в исследование составил 9,33±0,91 балла (от 2 до 20). Средний счет для каждого из 6 параметров индекса BOS24 был следующим: 1) клетки в передней камере – 0,94±0,19; 2) помутнение стекловидного тела – 1,12±0,19; 3) повреждение периферической сетчатки – 4,89±0,66; 4) повреждения заднего полюса сетчатки – 0,64±0,21; 5) повреждения в зоне фовеа – 0,64±0,17; 6) повреждения ДЗН – 0,53±0,17. Интересно, что наиболее часто, согласно BOS24, активный воспалительный процесс отмечался в зоне периферической сетчатки – в 60 глазах (63,8%), в стекловидном теле – в 55 глазах (58,5%) и в передней камере глаза – в 50 глазах (53,2%). Повреждения в зоне фовеа встречались в 29 глазах (30,8%), в заднем полюсе сетчатки и в области ДЗН – в 22 глазах (по 23,4%). Максимальная выраженность воспалительных изменений по BOS24 была выявлена преимущественно в зоне периферической сетчатки – по 8 баллов в 43 глазах (45,7%), реже – в зоне фовеа, по 2 балла в 25 глазах (26,6%) и на ДЗН – по 2 балла в 22 глазах (23,4%). Максимальный счет воспалительных повреждений (4 балла) в передней камере глаза и в заднем полюсе сетчатки отмечался лишь в 3 глазах (3,2%). Максимально возможных воспалительных изменений в стекловидном теле выявлено не было ни в одном случае (рис. 2). Воспалительная активность увеита по BOS24 положительно коррелировала с числом ОУ за последний год (R=0,86), общей активностью ББ по индексу BDCAF (R=0,28), поражением кожи (R=0,44) и отрицательно коррелировала с общей длительностью терапии ББ (R=-0,28).

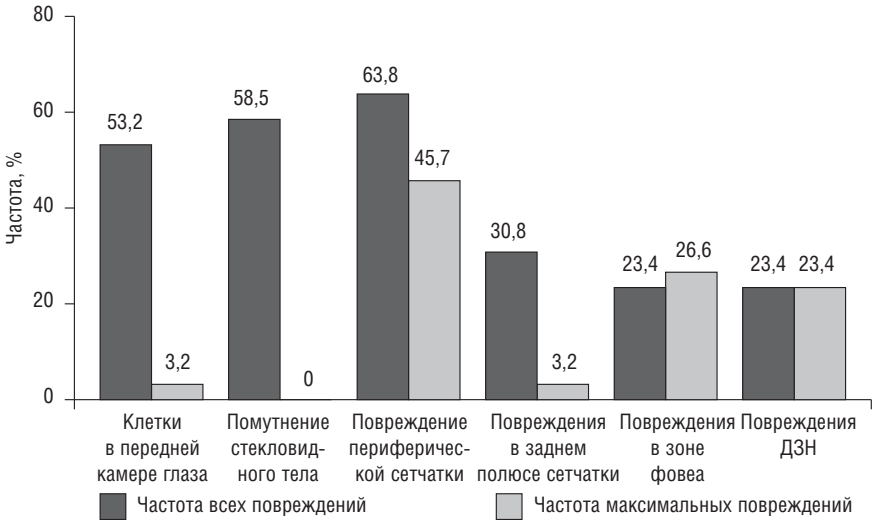


Рис. 2. Частота воспалительных изменений, согласно индексу BOS24, в различных отделах глаза у больных ББ с обострением увеита

Всем пациентам с активным увеитом при обострении ББ проводилась противовоспалительная терапия ГК: пульс-терапия 6-метилпреднизолоном в средней суммарной дозе 1,53±0,32 г (от 0,25 до 2,5 г), средняя доза 6-метилпреднизолона внутрь составила 12,6±1,24 мг/сут (от 8 до 24 мг/сут). 53% пациентов в качестве иммуносупрессанта получали циклоспорин А в средней дозе 150 мг/сут, 47% – азатиоприн в дозе 100–150 мг/сут.

Таблица 3 Динамика параметров индекса BOS24 у пациентов с ББ на фоне терапии, M±m

Параметры индекса BOS24	BOS24 при включении в исследование, баллы	BOS24 во время второго визита (на фоне лечения), баллы	p
Клетки в передней камере	0,94±0,19	0,26±0,15	0,03
Помутнение стекловидного тела	1,12±0,19	0,29±0,15	<0,01
Повреждения периферической сетчатки	4,89±0,66	1,06±0,58	<0,001
Повреждения заднего полюса сетчатки	0,64±0,21	0,19±0,15	нд
Повреждения в зоне фовеа	0,64±0,17	0,19±0,15	нд
Повреждение ДЗН	0,53±0,17	0,26±0,18	нд

После 8,92±3,47 мес наблюдения (от 1 до 36 мес) все пациенты были осмотрены повторно. К этому времени индекс BOS24 статистически достоверно (p<0,001) снизился и составил 2,20±1,02 балла (от 0 до 16 баллов). Средний счет для каждого из 6 параметров BOS24 был следующим: 1) клетки в передней камере – 0,26±0,15; 2) помутнение стекловидного тела – 0,29±0,15; 3) повреждение периферической сетчатки – 1,06±0,58; 4) повреждения заднего полюса – 0,19±0,15; 5) повреждения в зоне фовеа – 0,19±0,15; 6) повреждения ДЗН – 0,26±0,18. Разница значений была достоверной для клеток в передней камере глаза (p=0,03), помутнения стекловидного тела (p<0,01), повреждения периферической сетчатки (p<0,001) (табл. 3). Число ОУ в данной группе пациентов за год, прошедший после первичного осмотра, значимо (p=0,002) снизилось – с 2,6±0,49 до 0,17±0,17 – на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии.

Обсуждение

Увеит при ББ характеризуется как: 1) рецидивирующее острое внутриглазное воспаление, 2) острый иридоциклит, часто сопровождающийся гипопионом, и 3) хориоретинит, приводящий к появлению экссудата и/или кровоизлияний на сетчатке и часто сопровождающийся окклюзией сосудов сетчатки. Эти воспалительные внутриглазные изменения, обычно преходящие, могут спонтанно исчезать даже без терапии. Оценка активности внутриглазного воспаления при ББ затруднена, так как его выраженность может сильно меняться с течением времени [5].

Оценка активности увеита, как правило, основывается на определении частоты ОУ, локализации и тяжести воспалительных изменений [5, 7–9, 20]. Учитывается также мнение врача о степени тяжести увеита [5]. Индекс BDCAF используется для оценки общей активности ББ [14, 15] и учитывает все новые клинические симптомы, появившиеся у пациента за 4 нед, предшествующие врачебному осмотру. Определение активности увеита с помощью BDCAF зависит от ответа пациента на вопросы, касающиеся симптомов увеита (покраснение глаз, нечеткость зрения, боль в глазах), которые присутствуют последние 4 нед, и эта оценка достаточно субъективна. Индекс BOS24, предложенный японскими авторами для оценки активности увеита у больных ББ, лишен этих недостатков.

BOS24 представляет собой сумму баллов по 6 параметрам, характеризующим основные воспалительные изменения, встречающиеся при ОУ у больных ББ, и максимально может составить 24 балла. Так как этот индекс складывается только из объективных данных и не учитывает субъективные, основанные на мнении пациента, он является предпочтительным при проведении научного анализа. Более того, BOS24 предлагается использовать как дополнение к BDCAF для оценки активности внутриглазного воспаления [5].

T. Kaburaki и соавт. [5] доказали надежность и достоверность индекса BOS24 и предложили его в качестве объективного метода оценки активности увеита у больных ББ. Кроме того, авторы впервые применили BOS24 для оценки эффективности терапии инфликсимабом в отношении активности увеита и отметили, что данный инструмент позволяет объективизировать положительный эффект терапии. В нашей работе мы также продемонстрировали возможность с помощью индекса BOS24 объективизировать выраженность внутриглазных воспалительных изменений у пациентов с ББ при обострении, показали, что при ББ максимально страдают прогностически наиболее значимые области – периферическая сетчатка, фовеальная зона и ДЗН. Степень активности увеита по BOS24 положительно коррелировала с частотой ОУ, текущей общей активностью ББ по BDCAF, поражением кожи, но не с длительностью лечения ББ. Таким образом, ОУ при ББ ассоциируется с другими симптомами обострения ББ, как правило, развивающимися при неадекватной иммуносупрессивной терапии. Результаты нашего исследования также позволяют рассматривать BOS24 в качестве надежного инструмента оценки эффективности терапии увеита у больных ББ – активность увеита по BOS24 на фоне терапии статистически значимо снизилась. Важно, что с помощью данного индекса можно не только оценить эффективность терапии в целом в отношении выраженности внутриглазного воспаления, но и детализировать динамику воспалительных изменений в отдельных областях глаза. Так, согласно данным T. Kaburaki и соавт. [5], более значимое снижение выраженности внутриглазного воспаления на фоне терапии инфликсимабом у больных ББ отмечалось в стекловидном теле, на периферической сетчатке и, особенно, в заднем полюсе сетчатки и в фовеальной зоне. Это важно, так как воспаление в этих отделах сетчатки чаще приводит к слепоте. По нашим данным, традиционная терапия ГК и иммуносупрессантами приводит к статистически более значимому по BOS24 снижению активности воспаления в передней камере глаза, стекловидном теле и на периферической сетчатке. Динамика выраженности воспаления в заднем полюсе сетчатки, фовеальной зоне и в ДЗН также отмечалась, но достоверных различий не было (см. табл. 3). Таким образом, учитывая динамику BOS24, можно предположить, что ингибиторы ФНОα, в частности инфликсимаб, более эффективны в отношении прогностически более значимого воспаления заднего полюса сетчатки и фовеальной зоны, чем

традиционные иммуносупрессанты (циклоспорин и азатиоприн), использующиеся для лечения ОУ у больных ББ. В подтверждение данного заключения существует ряд работ, демонстрирующих преимущества ингибиторов ФНОα перед иммуносупрессивными препаратами в лечении ОУ при ББ [7–10].

Необходимо отметить, что индекс BOS24 достаточно прост в использовании, поскольку учитывает только новые воспалительные изменения, такие как клетки в передней камере глаза и в стекловидном теле, кровоизлияния в сетчатке, экссудат и васкулит сетчатки, и эти изменения обычно может увидеть любой квалифицированный офтальмолог. Кроме того, возможен ретроспективный подсчет BOS24 по записям осмотра офтальмолога.

Несмотря на преимущественно положительные характеристики, BOS24 имеет ряд ограничений в использовании. Например, ОУ не может быть оценено с помощью BOS24, если пациент в момент обострения не способен попасть к офтальмологу. Более того, трудно оценить повреждение сетчатки, если глазное дно не офтальмоскопируется в связи с выраженным помутнением стекловидного тела, кровоизлиянием в стекловидное тело или катарактой. В таких случаях для оценки активности увеита необходимо использовать традиционные методы – регистрацию частоты ОУ и определение остроты зрения.

В заключение необходимо отметить, что внедрение BOS24 в практику офтальмологов и ревматологов, занимающихся ББ, позволит объективизировать оценку ОУ, назначить адекватную терапию и более доказательно оценить ее эффективность.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета: монография. Москва; 2007. 86 с. [Alekberova ZS. *Bolezn' Bekhcheta* [Behcet's disease]. Moscow; 2007. 86 p.].
2. Nussenblatt RB. Uveitis in Behcet's disease. *Int Rev Immunol.* 1997;14(1):67-79. doi: 10.3109/08830189709116845
3. Tugal-Tuktun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:373-80. doi: 10.1016/j.ajo.2004.03.022
4. Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M, et al. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56:432-5. doi: 10.1007/s10384-012-0158-z
5. Kaburaki T, Namba K, Sonoda KH, et al; Ocular Behcet Disease Research Group of Japan. Behcet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol.* 2014 Mar;58(2):120-30. doi: 10.1007/s10384-013-0294-0
6. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. Management of Behcet's disease: a systematic literature review for the EULAR evidence based recommendations for the management of Behcet's disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1656-62. doi: 10.1136/ard.2008.087957
7. Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol.* 2004;31:1362-8.
8. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, et al. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet.* 2001;358:295-6. doi: 10.1016/s0140-6736(01)05497-6
9. Niccoli L, Nannini C, Benucci M, et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behcet's disease: a 24-month follow-up study. *Rheumatology*. 2007;46:1161-4. doi: 10.1093/rheumatology/kem101
10. Hazirolan D, StЯbiger N, Pleyer U. Light on the Horizont: biologicals in Behcet uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2013;91:297-306. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02348.x
11. Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behcet's disease. *Eye*. 2007;21:824-5. doi: 10.1038/sj.eye.6702352
12. Benitah NR, Sobrin L, Papaliodis GN. The use of biologic agents in the treatment of ocular manifestations of Behcet's disease. *Semin Ophthalmol.* 2011 Jul-Sep;26 (4-5):295-303. doi: 10.3109/08820538.2011.588665
13. Calvo Catala J, Campos Fernandez C, Rueda Cid A, et al. Efficacy of adalimumab in Behcet's disease. Description of 6 cases. *Reumatol Clin.* 2011;7(4):258-61. doi: 10.1016/s2173-5743(11)70056-9
14. Bhakta BB, Brennan P, James TE, et al. Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:728-33. doi: 10.1093/rheumatology/38.8.728
15. Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A. The Behcet's disease activity index. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:73-8. doi: 10.1093/rheumatology/keg453
16. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet.* 1990;335:1078-80. doi: 10.1016/0140-736(90)92643-V
17. Zouboulis Ch, Vaiopoulos G, Macromichelakis N, et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behcet's disease in Greece. *Clin Exp Rheum.* 2003;21 Suppl 30:S19-26.
18. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:509-16. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057
19. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology*. 1985;92:467-71. doi: 10.1016/s0161-6420(85)34001-0
20. Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M; Ocular Behcet's Disease Research Group of Japan. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behcet disease. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:592-8. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.2698

Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при системной склеродермии и их связь со структурными изменениями сердца

Саад Е.О., Ананьева Л.П., Новикова Д.С., Алекперов Р.Т.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Елена Олеговна Саад; **elenacherr27@icloud.com**

Contact: Elena Saad; **elenacherr27@icloud.com**

Поступила 04.04.16

Цель – определение частоты традиционных факторов риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных системной склеродермией (ССД), проведение анализа их взаимосвязи с клиническими проявлениями ССД, а также со структурными изменениями по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).
Материал и методы. В исследование были включены 125 больных ССД и 50 сопоставимых с ними по полу и возрасту условно здоровых лиц, составивших контрольную группу. Всем пациентам с ССД проведена стандартная электрокардиография (ЭКГ) и 121 больному – ЭхоКГ. Оценка риска смертельного ССЗ в течение 10 лет проведена по шкале SCORE у 100 больных ССД и у 47 лиц контрольной группы.
Результаты и обсуждение. Частота ТФР у больных ССД существенно не отличалась от таковой в контрольной группе, за исключением встречаемости гиперхолестеринемии и повышенного индекса массы тела (ИМТ). При ССД увеличение ИМТ >25 кг/м^2 наблюдалось достоверно чаще, а частота гиперхолестеринемии была ниже, чем в конроле (p<0,018). Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет при ССД встречались несколько чаще, чем в контроле, но это различие недостоверно. С учетом рекомендаций Российского кардиологического общества (РКО) мы оценивали кардиоваскулярный риск (КВР) по шкале SCORE. Очень высокий КВР значительно чаще встречался при ССД, умеренный – в контрольной группе. Существенных различий по частоте низкого и высокого КВР не наблюдалось.
ССД отличается повышением частоты высокого суммарного риска ССЗ по сравнению с контролем. АГ, избыточная масса тела и возраст старше 50 лет ассоциировались с более выраженной структурной патологией сердца.
Заключение. ТФР вносят существенный вклад в формирование высокого КВР у больных ССД, способствуя развитию атеросклероза и его осложнений. Оценка ТФР у больных ССД позволит выявить пациентов с высоким риском сердечно-сосудистой смертности и своевременно провести терапию. АГ – важный ТФР, который при ССД ассоциируется со значительными структурными изменениями сердца, поэтому для улучшения прогноза ССД важен адекватный контроль АГ, особенно у лиц старше 50 лет.
Ключевые слова: системная склеродермия; традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний; электрокардиография; эхокардиография; шкала SCORE.
Для ссылки: Саад ЕО, Ананьева ЛП, Новикова ДС, Алекперов РТ. Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при системной склеродермии и их связь со структурными изменениями сердца. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):687-692.

TRADITIONAL RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES IN SYSTEMIC SCLEROSIS AND THEIR RELATIONSHIP TO STRUCTURAL CHANGES OF THE HEART

Saad E.O., Ananyeva L.P., Novikova D.S., Alekperov R.T.

Objective: to determine the frequency of traditional risk factors (TRFs) for cardiovascular diseases (CVD) in patients with systemic sclerosis (SS) and to analyze their relationship to the clinical manifestations of SS, as well as to structural changes, as evidenced by echocardiography (EchoCG).
Subjects and methods. The investigation enrolled 125 patients with SS and 50 sex- and age-matched, apparently healthy individuals included in a control group. Standard electrocardiography was performed in all and EchoCG – in 121 patients. The Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) scale was used to assess the risk of fatal CVD in 100 patients with SS and in 47 control individuals within 10 years.
Results and discussion. The frequency of TFRs in patients with SS was not significantly different from that in the control group, except for the occurrence of hypercholesterolemia and increased body mass index (BMI). In SS, BMI >25 kg/m^2 was observed significantly more often and the frequency of hypercholesterolemia was lower than in the controls (p <0.018). Hypertension and diabetes mellitus were slightly more frequently encountered in SS patients than in the controls, but this difference was insignificant. Taking into account the Russian Society of Cardiology (RSC) guidelines, the cardiovascular risk (CVR) was assessed with the SCORE scale. A very high CVR was much more common in SS and a moderate CVR was much more frequently seen in the control group. There were no substantial differences in the frequency of low and high CVRs. SS is characterized by the increased frequency of high total CVD risk as compared to the controls. Hypertension, overweight, and over 50 years of age were associated with more obvious structural heart disease,
Conclusion. TRFs make a substantial contribution to the formation of a high CVR in patients with SS, promoting the development of atherosclerosis and its complications. Assessment of TGFs in SS patients will facilitate identifying patients at high risk for cardiovascular death and timely prescribing therapy. Hypertension is an important TGF that in SS is associated with considerable structural changes in the heart; therefore adequate blood pressure control is of importance in improving SS prognosis especially in patients older than 50 years.
Key words: systemic sclerosis; traditional risk factors for cardiovascular disease; electrocardiography; echocardiography; SCORE scale.
For reference: Saad EO, Ananyeva LP, Novikova DS, Alekperov RT. Traditional risk factors for cardiovascular diseases in systemic sclerosis and their relationship to structural changes of the heart. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):687-692 (In Russ.).
doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-687-692

Системная склеродермия (ССД) – заболевание соединительной ткани, характеризующееся системным воспалением, распространенной васкулопатией микроциркуляторного русла и прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов [1]. ССД варьирует по тяжести и прогрессированию; у большинства пациентов развиваются висцеральные осложнения, которые обычно становятся причиной смерти [2].

Первичное поражение сердца, развивающееся как прямое следствие ССД, может проявляться изменениями миокарда, перикарда и клапанного аппарата. У больных ССД патология сердца также может быть вторичной при острой склеродермической почке и легочной артериальной гипертензии. Васкулопатия при ССД отличается прогрессирующей структурной перестройкой микроциркуляторного русла, что может способствовать развитию разнообразных сердечно-сосудистых изменений. Эндотелиальная дисфункция и гемореологические нарушения, характерные для ССД, рассматриваются также как факторы риска раннего развития атеросклероза (АСК). Общие патогенетические механизмы ССД и АСК предполагают высокую вероятность атеросклеротического поражения сосудов у больных ССД [3, 4]. G.S. Ngian и соавт. [5] высказали предположение, что АС у больных ССД вносит определенный вклад в макро- и микрососудистое поражение миокарда. У пациентов с ССД наблюдается четырехкратное увеличение смертности по сравнению с общей популяцией, при этом треть причин летальности приходится на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [6]. При ССД ведущей причиной смерти, не связанной с основным заболеванием, являются ССЗ [7], которые обусловливают от 20 до 30% летальных исходов [8].

АСК – сложный патологический процесс, составной частью которого является воспаление, имеющее основополагающее значение для всех этапов эволюции атеросклеротической бляшки (АТБ) [9]. При аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), первичный антифосфолипидный синдром, системные васкулиты, одной из основных причин инвалидизации и смертности являются ССЗ, связанные с ускоренным развитием АСК. По сравнению с общей популяцией, развитие АСК при РА и СКВ происходит в более раннем возрасте и часто протекает бессимптомно [10]. Помимо традиционных факторов риска (ТФР), при системных заболеваниях соединительной ткани имеют значение дополнительные факторы риска: хроническое воспаление, длительность и активность аутоиммунного заболевания, иммуносупрессивная терапия. На роль хронического воспаления указывает то, что такие медиаторы воспаления, как С-реактивный белок, белки теплового шока, также вовлечены в патогенез АСК [3, 7, 11–15]. При ревматических заболеваниях хроническое воспаление может ускорить образование АТБ как через прямое воздействие на стенки артерий, так и косвенно, путем влияния на липидный профиль. Наряду с воспалением, антитела, продуцируемые при аутоиммунных заболеваниях, также могут приводить к изменениям липидного спектра крови [9]. Развитию преждевременного АСК могут способствовать и другие специфические факторы (снижение количества и функции эндотелиальных клеток-предшественников, ускоренный апоптоз эндотелиальных клеток, эпигенетические изменения) [16].

Пока не установлено, развивается ли АСК у больных ССД раньше, чем в популяции. Ряд исследований свидетельствует о повышении частоты выявления АСК при ССД. Известно, что при ССД с высокой частотой обнаруживаются как выраженные, так и субклинические проявления АСК. Так, поражение сонных артерий отмечено у 40%, эндотелиальная дисфункция – у 76,4% пациентов. При ССД частота ССЗ и макрососудистых поражений повышена в сравнении с общей популяцией, и сочетание ССД с АСК ухудшает прогноз [17]. При обследовании 5860 больных ССД было показано, что сердечно-сосудистые нарушения были причиной смерти 26% из них, а среди причин смерти, не связанных собственно с ССД, почти 1/3 (29%) случаев были вызвана ССЗ [18]. ССД отличается высоким риском летальности от сосудистых катастроф [19]. Кроме того, у пациентов с ССД выше госпитальная летальность от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), связанных с АСК, по сравнению с больными СКВ и РА [20].

Патогенез АСК при ССД остается неясным. Полагают, что ТФР способствуют ускоренному его развитию [21]. Однако результаты работ, в которых ТФР оценивались у больных ССД, противоречивы и пока не подтверждают существенных различий в профиле ТФР по сравнению с контролем. Предварительные данные свидетельствуют об увеличении частоты артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и повышения индекса массы тела (ИМТ) у больных ССД, что может способствовать формированию функциональных и структурных изменений сердца, ухудшая прогноз болезни в целом. В настоящее время комплексный анализ ТФР считают одним из перспективных подходов к улучшению прогноза при ССД. Целью настоящего исследования была оценка частоты ТФР ССЗ у больных ССД и анализ их взаимосвязи с клиническими проявлениями ССД, а также со структурными изменениями по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

Материал и методы

В исследование было включено 125 больных ССД (113 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 22 лет до 71 года (в среднем 50,68±11,9 года) и с длительностью болезни от 1 года до 36 лет (в среднем 8,9±8,0 года). Диагноз ССД был достоверным и соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1980 г., а также ACR/Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2013 г. [22, 23]. В 73% случаев встречалась лимитированная форма ССД. Больные имели типичную картину ССД, включая склеродактилию (92%), поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; 92%), интерстициальное поражение легких (ИПЛ; 50%), признаки дигитальной ишемии (43%), телеангиэктазии (43%), остеолиз (27%), кальциноз мягких тканей (20%). Медиана кожного счета составила 4 [2; 8]. Оценивались следующие ТФР: увеличение ИМТ >25 кг/м^2, гиперхолестеринемия [уровень общего холестерина (ХС) >5,2 ммоль/л], АГ [уровень систолического артериального давления (АД) >140 мм рт. ст. и диастолического АД >90 мм рт. ст.], курение, сахарный диабет (СД). Все больные получали стандартную терапию сосудистыми средствами, по показаниям – глюкокортикоиды, иммуносупрессанты и статины. Всем пациентам с ССД проведена стандартная электрокардиография (ЭКГ) и 121 – ЭхоКГ. Контрольную группу составили 50 человек (5 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 25 до 60 лет (средний возраст 47,08±8,01 года) из числа сотрудников ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Контрольная и основная группы были сопоставимы по полу и возрасту. Оценка риска смертельного ССЗ в течение 10 лет по шкале SCORE проведена у 100 больных ССД и у 47 человек из контрольной группы. Остальные (25 пациентов с ССД и 3 человека из контрольной группы) сразу были определены в группу очень высокой степени кардиоваскулярного риска (КВР), так как они страдали СД и/или ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесли инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт. Анализ данных проводился с помощью статистической программы Statistica 8.0.

Результаты

Частота ТФР у больных ССД существенно не отличалась от таковой в контрольной группе, за исключением встречаемости гиперхолестеринемии и повышенного ИМТ (табл. 1). При ССД увеличение ИМТ >25 кг/м^2 наблюдалось достоверно чаще, а частота гиперхолестеринемии была ниже, чем в конроле (p<0,018).

АГ и СД при ССД встречались несколько чаще, чем в контроле, но это различие недостоверно. Среди пациентов с ССД и в контрольной группе курящих не было. При изучении взаимосвязи ТФР и клинических проявлений ССД отмечено, что при лимитированной форме болезни АГ встречалась достоверно чаще, чем при диффузной (34,1 и 5,9% соответственно; p=0,015). У больных ССД старше 50 лет достоверно чаще, чем у более молодых пациентов, выявлялись АГ (36 и 12% соответственно; p=0,0029) и гиперхолестеринемия (62,7 и 44% соответственно; p=0,0398).

С учетом рекомендаций Российского кардиологического общества (РКО), мы оценивали КВР по шкале SCORE. Очень высокий риск значительно чаще встречался при ССД, умеренный – в контрольной группе. Существенных различий по частоте низкого и высокого риска не наблюдалось.

Как видно из табл. 2, при ССД суммарный риск ССЗ по шкале SCORE оказался высоким или очень высоким почти у 1/3 больных. На момент обследования 20% больных уже имели доказанные признаки развившегося АСК и его осложнений, что достоверно превышало соответствующий показатель в группе контроля. У 14 (11%) больных имелись признаки недостаточности кровообращения.

Известно, что при ряде заболеваний имеется определенная связь КВР с изменениями структуры и функции сердца, например с ремоделированием левого желудочка (ЛЖ). При ССД структурные изменения сердца по сравнению со здоровыми лицами изучены недостаточно. В данном исследовании у 83% больных ССД выявлялись те или иные изменения ЭхоКГ (табл. 3). Это касалось в первую очередь изменений аортального и митрального клапанов в виде их уплотнения и кальциноза створок. Диастолическая дисфункция ЛЖ наблюдалась почти у половины больных. У 7% пациентов отмечалось значительное снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ (<55%).

При изучении профиля структурных изменений у больных ССД выявились заметные различия в зависимости от наличия отдельных ТФР. Так, у лиц мужского пола увеличение обоих предсердий встречалось достоверно чаще, чем у женщин. При этом частота увеличения левого предсердия составляла соответственно 23,5 и 7,7% (p=0,042), а правого – 20,8 и 7,2% (p=0,045).

Частота уплотнения аортального клапана в подгруппе пациентов с гиперхолестеринемией была достоверно выше, чем при нормальном уровне ХС (71 и 50% соответственно; p=0,0184). У больных с избыточной массой тела гипертрофия ЛЖ и уплотнение перикарда встречались в 17,2 и 20,7% случаев, что достоверно чаще, чем у пациентов с нормальными значениями ИМТ (4,8 и 9,5% соответственно). Особенно заметные различия обнаружились между лицами моложе и старше 50 лет, а также при наличии и отсутствии АГ (см. табл. 3). Так, у больных с АГ достоверно чаще выявлялись диастолическая дисфункция ЛЖ, уплотнение и кальциноз аортального и митрального клапанов, увеличение левого и правого предсердий, по сравнению с больными без АГ.

Нами также была определена частота отдельных ТФР при разных структурных изменениях сердца. Показано, что у больных с увеличенным левым предсердием частота АГ была достоверно выше, чем при нормальных его размерах (30,3 и 8% соответственно; p=0,0016). В подгруппе больных с увеличенным правым предсердием обнаружена достоверно более высокая частота избыточной массы тела и мужчин было больше, чем среди пациентов, имевших нормальные размеры правого предсердия. У больных с диастолической дисфункцией ЛЖ частота АГ и ИМ была достоверно выше, чем без нее (соответственно 38,5 и 18,8%, p=0,0164; 7,7 и 0%, p=0,0191). Частота гипертрофии ЛЖ была достоверно выше у больных с повышенным ИМТ. В подгруппе больных с уплотнением митрального клапана частота АГ была достоверно выше (41,8%), чем без нее (15,2%; p=0,0010). При наличии уплотнения аортального клапана уровень ХС и АД был достоверно выше, чем при его отсутствии. Корреляционный анализ показал прямую достоверную связь между избыточной массой тела (ИМТ >25 кг/м^2) и АГ (r=0,223773; p<0,05).

Обсуждение

В настоящее время доказано, что ССД характеризуется значительной смертностью от ССЗ, высокой частотой факторов КВР (особенно ИБС, гипертриглицеридемии) и АСК. Однако данные о частоте факторов риска, их особенностях у больных ССД, о наличии и выраженности субклинического АСК остаются неоднозначными, а порой

Таблица 1 Частота традиционных факторов КВР, n (%)

ТФР	ССД (n=125)	Контроль (n=50)	p
Мужской пол	12 (9,6)	5 (10)	0,94
АГ (АД >140/90 мм рт. ст.)	33 (26,4)	16 (32)	0,46
Гиперхолестеринемия (<5,2 ммоль/л)	69 (55,2)	38 (76)	0,0108
ИМТ >25 кг/м^2	60 (48)	15 (30)	0,0297
Курение	–	–	
СД	2 (1,6)	–	0,37

Таблица 2 Оценка КВР по шкале SCORE, n (%)

КВР	ССД (n=125)	Контроль (n=50)	p
Низкий (<1%)	83 (66,4)	37 (74)	0,33
Умеренный (1–5%)	6 (4,8)	9 (18)	0,0048
Высокий (5–10%)	11 (8,8)	1 (2)	0,11
Очень высокий* (>10%)	25 (20)	3 (6)	0,02

Примечание. * – в группу очень высокого риска включены перенесшие ИМ или инсульт, а также пациенты с ИБС и осложненным СД.

Таблица 3 Частота структурных изменений сердца по данным ЭхоКГ, n (%)

Параметр	В целом по группе (n=121)	АГ+ (n=33)	АГ- (n=88)	p	Возраст >50 лет (n=73)	Возраст ⩽50 лет (n=48)	p
Расширение аорты	4 (3)	4 (12,1)	0	0,0009	2 (2,7)	2 (4,2)	0,6676
Увеличение левого предсердия (N=2,0–4,0 см)	17 (14)	10 (30,3)	7 (8)	0,0016	15 (20,5)	2 (4,2)	0,0112
Увеличение правого предсердия (N=2,9–4,5 см)	24 (20)	10 (30,3)	14 (15,9)	0,0770	16 (22)	8 (16,7)	0,4785
Гипертрофия ЛЖ	13 (11)	6 (18,2)	7 (8)	0,1057	8 (11)	5 (10,4)	0,9249
Гипертрофия правого желудочка	4 (3,3)	1 (3)	3 (3,4)	0,9173	3 (4,1)	1 (2,1)	0,5419
Диастолическая дисфункция ЛЖ	52 (43)	20 (60,6)	32 (36,4)	0,0164	39 (53,4)	13 (27,1)	0,0042
СДЛА >40 мм рт. ст.	18 (15)	7 (21,2)	11 (12,5)	0,2304	17 (23,3)	1 (2,1)	0,0013
ФВ ЛЖ <55%	8 (7)	2 (6,1)	6 (6,8)	0,8813	5 (6,8)	3 (6,3)	0,8967
Уплотнение аортального клапана	75 (62)	29 (87,9)	46 (52,3)	0,0003	57 (78,1)	18 (37,5)	0,0000
Кальциноз аортального клапана	26 (22)	12 (36,4)	14 (15,9)	0,0147	23 (31,5)	3 (6,3)	0,0009
Уплотнение митрального клапана	55 (46)	23 (69,7)	32 (36,4)	0,0010	44 (60,3)	11 (23)	0,0001
Кальциноз митрального клапана	15 (12)	11 (33,3)	4 (4,5)	0,0000	15 (20,5)	–	0,0008

Примечание. Изменения на ЭхоКГ (любые) выявлены у 100 (83%) человек. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии. N – нормальные значения.

и противоречивыми. В ряде исследований обнаружено, что частота ТФР у больных ССД не отличалась [24, 25] или незначительно отличалась [5, 26, 27] от контроля. Так, в одном из исследований частота ТФР составляла 79% у больных ССД (n=55) и 72,5% в контрольной группе (n=30). При этом АГ выявлялась в 43 и 16,7 % (p<0,05), повышенный уровень ХС – в 56,4 и 26,6% (p<0,05), СД – в 3,6 и 3,3%, ИМТ >25 кг/м^2 в 9,1 и 10%, курение – в 5,4 и 6,6% случаев соответственно [28]. В другой работе 70 больных ССД сравнивались с группой здорового контроля (n=51), ТФР встречались при ССД достоверно чаще (91,4%), чем в контрольной группе (72%), в том числе АГ – в 67,1 и 57%, гиперхолестеринемия – в 58,6 и 58,8%, ИМТ >25 кг/м^2 – в 65 и 64%, курение – в 15 и 17% случаев соответственно. Среднее значение SCORE составило соответственно 9,95±7,8 и 8,66 ±6,7 [29]. В нашем исследовании частота ТФР у больных ССД отличалась от контроля только в отношении ИМТ (повышение которого встречалось чаще) и уровня ХС (повышение уровня которого встречалось реже).

При изучении отдельных ТФР получены весьма разноречивые результаты. Так, нет единства мнений в отношении дислипидемии, в частности уровня ХС. В некоторых исследованиях показано, что у больных ССД уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) снижен, а содержание общего ХС и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) повышено [13, 25, 30–33]. E.F. Borba и соавт. [32] выявили низкие уровни ЛПВП и общего ХС у больных ССД по сравнению с контролем. N. Tsifetaki и соавт. [33] обнаружили низкий уровень ЛПВП, высокий уровень общего ХС и повышение индекса атерогенности (ЛПНП/ЛПВП) у больных ССД. G. Lippi и соавт. [30] выявили высокие уровни липопротеина у больных ССД. M.Y. Mok и соавт. [26] наблюдали снижение уровня ХС, диастолического АД и ИМТ у больных ССД по сравнению с контролем. G.S. Ngian и соавт. [5] сообщают, что частота гиперхолестеринемии, СД и ожирения у больных ССД не отличалась от контроля. E. Schiopu и соавт. [34] зафиксировали при ССД повышение уровня триглицеридов и снижение – общего ХС. Таким образом, разными авторами описаны различные, иногда противоположные изменения уровней отдельных фракций липопротеидов и ХС. В нашем исследовании гиперхолестеринемия у больных обнаруживалась достоверно реже (55%), чем у лиц контрольной группы (76%). Можно было бы связать этот факт с тем, что почти 1/3 (29,6%) больных ССД принимали статины. Однако уровень ХС у больных ССД, принимающих и не принимающих статины, не различался. В то же время уровень общего ХС в контрольной группе был достоверно ниже, чем при ССД. В связи с этим следует подчеркнуть, что при меньшей, по сравнению с контролем, частоте гиперхолестеринемии ожирение (ИМТ >25 кг/м^2) у больных ССД встречалось достоверно чаще (48%), чем в контрольной группе (30%). Таким образом, при более высокой частоте выявления гиперхолестеринемии средний уровень ХС в контроле был ниже, т. е. дислипидемия носила более доброкачественный характер и реже сопровождалась ожирением, чем при ССД.

Известно, что риск развития ССО напрямую связан с уровнем АД, повышение которого является одним из важнейших предикторов острых сосудистых событий. В частности, M. Frerix и соавт. [35] выявили АГ у половины больных ССД. В нашей группе АГ выявлялась в 26% случаев (не отличаясь достоверно по частоте от контроля), а у больных старше 50 лет частота АГ была достоверно выше, чем у лиц более молодого возраста. Обращает на себя внимание, что выявляемая при ССД частота АГ ниже, чем при других РЗ, например при РА.

По совокупности данных литературы можно заключить, что вклад ТРФ в развитие ССО при ССД оказывается примерно таким же, как и в контроле, при этом смертность от них значительно превышает цифры в популяции. В связи с этим следует почеркнуть, что в нашей группе больных суммарный риск ССО у больных ССД и здоровых существенно различался. Так, у 28,8% больных ССД отмечался высокий и очень высокий риск по шкале SCORE по сравнению с 8% в контрольной группе (p=0,0031). Напротив, низкий/умеренный риск по шкале SCORE достоверно чаще встречался в контрольной группе (92%), чем при ССД (71,2%; p=0,0031). Наши результаты совпадают с данными Д.А. Патрикеевой и соавт. [29], которые у 43,8% больных ССД выявили сочетание более 5 ТФР, что позволяет отнести их к категории высокого риска развития ССО. Об этом также свидетельствует высокая частота уже развившихся ССО в нашей группе, включая недостаточность кровообращения (11%), ИБС (17,6%), ИМ (3,2%) и инсульт (0,8%). Более высокий риск осложнений при ССД предполагает ухудшение прогноза для жизни, связанное с АСК.

Данные о высоком риске ССО подтверждаются результатами многих авторов, выявивших при ССД высокую частоту как субклинического, так и клинически очевидного АСК. Описана ассоциация ССД с повышенным риском развития острого ИМ, инсульта и заболеваний периферических сосудов [24, 36]. Риск возникновения ИМ и инсульта у больных ССД в 2 раза выше, чем при РА и СКВ [24]. Интересно, что наиболее высокий риск развития ССО и максимальная частота признаков субклинического АСК отмечены в группе больных ССД, позитивных по антицентромерным антителам (АЦА) [27]. Более высокая распространенность клинических и субклинических проявлений АСК у больных ССД по сравнению с лицами из группы контроля выявлена С.Ш. Шабановой и соавт. [37]. При ССД чаще встречалась ИБС, гипертриглицеридемия, увеличение толщины комплекса интима–медиа сонных артерий. У 10% больных выявлялись АТБ в сонных артериях, тогда как в контрольной группе они не обнаружены ($p<0,05$). Более высокую встречаемость АТБ в сонных артериях у пациентов с ССД по сравнению с контрольной группой показали E. Schiopu и соавт. [34]. Интересно, что при наличии АТБ больные ССД имели повышенный уровень таких провоспалительных факторов, как интерлейкин 2 (ИЛ2) ИЛ6, С-реактивный белок, ингибитор активации плазминогена 1, эндотелин и др., участвующих в развитии васкулопатии и фиброза [34]. Эти данные предполагают, что при ССД в развитие АСК вносят вклад специфические для нее факторы – сосудистые и аутоиммунные нарушения, воспаление, а также процессы избыточного фиброзирования, в том числе в сердце. Поэтому можно полагать, что не только коррекция ТФР, но и адекватная терапия ССД может улучшить прогноз заболевания.

Клинические варианты и выраженность поражения сердечно-сосудистой системы при ССД связаны как с собственно заболеванием, так и с развитием АСК и его осложнений. Эти сочетанные процессы приводят к негативному ремоделированию сердца, нарушениям его структуры и функции. При ЭхоКГ различные изменения обнаружены нами у 100 (83%) больных, при этом структурные изменения сердца значительно чаще встречались у пациентов с АГ, но частота выявления адгезивного перикардита не зависела от уровня АД. Интересно, что ранее M. Tadic и соавт. [38] показали, что у больных ССД при наличии АГ систолическая и диастолическая функция правого желудочка ослаблена. C. Foocharoen и соавт. [39] при обследовании 103 пациентов с ССД выявили диастолическую дисфункцию ЛЖ у 44,7% из них. Взаимоотношения ТФР и структурных нарушений сердца отражают и следующие факты – в нашей группе у больных старше 50 лет изменения клапанов встречались достоверно чаще, чем у более молодых, а при гиперхолестеринемии достоверно чаще выявлялось уплотнение аортального клапана.

В нашем исследовании гипертрофия ЛЖ у больных ССД с избыточной массой тела встречалась достоверно чаще, чем у пациентов с нормальными значениями ИМТ (17,2 и 4,8% соответственно; $p=0,0268$). E. Rosato и соавт. [40] обнаружили, что масса ЛЖ коррелирует не только с ИМТ, но и с такими характерными проявлениями болезни, как утолщение кожи и сосудистые проявления. Показано также, что нарушение функции ЛЖ ухудшает прогноз у больных ССД и увеличивает риск ССО. По данным M. Piccione и соавт. [41], размеры ЛЖ коррелируют с уровнем антител к Scl-70. Имеется также сообщение о выявлении большего количества АТБ у больных ССД, позитивных по АЦА, по сравнению с пациентами без АЦА и группой здорового контроля. Авторы предполагают, что циркуляция АЦА может способствовать повреждению эндотелия сосудов и преждевременному развитию АСК. Как уже отмечалось выше, повышенное содержание маркеров воспаления ассоциируется с высокой частотой ишемических заболеваний периферических артерий у больных ССД [27].

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что ССД отличается повышением частоты высокого суммарного риска ССЗ по сравнению с контролем. Такие ТФР, как АГ, избыточная масса тела и возраст старше 50 лет, ассоциировались с более выраженной структурной патологией сердца.

Заключение

ТФР вносят существенный вклад в формирование высокого КВР у больных ССД, способствуя развитию АСК и его осложнений. Оценка ТФР у больных ССД позволит выявить пациентов с высоким риском сердечно-сосудистой смертности и своевременно провести терапию, направленную на его снижение. АГ – важный ТФР, который при ССД ассоциируется со значительными структурными изменениями сердца, поэтому для улучшения прогноза ССД важен адекватный контроль АГ, особенно у лиц старше 50 лет.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rabquer BJ, Koch AE. Angiogenesis and vasculopathy in systemic sclerosis: evolving concepts. *Curr Rheumatol Rep.* 2012 Feb;14(1):56-63. doi: 10.1007/s11926-011-0219-1
2. Radic M, Kaliterna DM, Fabijanic D, Radic J. [Systemic sclerosis – pathogenesis, clinical manifestations and treatment]. *Lijec Vjesn.* 2010 May-Jun;132(5-6):162-8 (In Croat.).
3. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006 Feb;2(2):99-106. doi: 10.1038/ncprheum0092
4. Nassenstein K, Breuckmann F, Huger M, et al. Detection of myocardial fibrosis in systemic sclerosis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Rofo.* 2008 Dec;180(12):1054-60. doi: 10.1055/s-2008-1027864
5. Ngian GS, Sahhar J, Proudman SM, et al. Prevalence of coronary heart disease and cardiovascular risk factors in a national cross-sectional cohort study of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1980-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201176
6. Bryan C, Howard Y, Brennan P, et al. Survival following the onset of scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the patients population. *Br J Rheumatol.* 1996;35:1122-6. doi: 10.1093/rheumatology/35.11.1122
7. Szekanecz Z, Koch AE. Vascular involvement in rheumatic diseases: vascular rheumatology. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):224. doi: 10.1186/ar2515

8. Belch JJ, McSwiggan S, Lau C. Macrovascular disease in systemic sclerosis: the tip of an iceberg? *Rheumatology*. 2008;47 Suppl 5:v17. doi: 10.1093/rheumatology/ken280
9. Toms TE, Panoulas VF, Kitas GD. Dyslipidaemia in rheumatological autoimmune diseases. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:64-75. doi: 10.2174/1874192401105010064
10. Sitia S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2009 Feb;8(4):281-6. doi: 10.1016/j.autrev.2008.08.004
11. Szekanecz Z, Kerekes G, Der H, et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci*. 2007;1108:349-58. doi: 10.1196/annals.1422.036
12. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in aytoimmune diseases. *Circulation*. 2005;112:3337-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507996
13. Szucs G, Timar O, Szekanecz Z. Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis – relevance for prevention of vascular complications. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 May;46(5):759-62. doi: 10.1093/rheumatology/kel426
14. Szekanecz Z, Shoenfeld Y. Lupus and cardiovascular disease: the facts. *Lupus*. 2006;15 Suppl:3-10. doi: 10.1177/0961203306071665
15. Soltesz P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2007;6:379-86. doi: 10.1016/j.autrev.2007.01.003
16. Hollan I, Meroni P, Ahearn J, et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2013 Aug;12(10):1004-15. doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.013
17. Hettema ME, Bootsma H, Kallenbrg CGM. Macrovascular disease and atherosclerosis in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2008;47:578-83. doi: 10.1093/rheumatology/ken078
18. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010 Oct;69(10):1809-15. doi: 10.1136/ard.2009.114264
19. Ioannidis JPA. Large scale evidence and replication: insights from rheumatology and beyond. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:345-6. doi: 10.1136/ard.2004.027979
20. Dave AJ, Fiorentino D, Lingala B, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease in hospitalized patients with systemic sclerosis: higher mortality than patients with lupus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Feb;66(2):323-7. doi: 10.1002/acr.22152
21. Sander GE, Giles TD. Cardiovascular complications of collagen vascular disease. *Curr Treat Opt Cardiovasc Med*. 2002 Apr;4(2):151-9. doi: 10.1007/s11936-002-0035-z
22. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):581-90. doi: 10.1002/art.1780230510
23. Jordan S, Maurer B, Michel B, Distler O. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:60. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.239
24. Man A, Zhu Y, Zhang Y, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:188-93. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202007
25. Khurma V, Meyer C, Park GS, et al. A pilot study of subclinical coronary atherosclerosis in systemic sclerosis: coronary artery calcification in cases and controls. *Arthritis Rheum*. 2008;59:591-7. doi: 10.1002/art.23540
26. Mok MY, Lau CS, Chiu SS, et al. Systemic sclerosis is an independent risk factor for increased coronary artery calcium deposition. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1387-95. doi: 10.1002/art.30283
27. Nordin A, Jensen-Urstad K, Bjornadal L, et al. Ischemic arterial events and atherosclerosis in patients with systemic sclerosis: a population-based case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R87. doi: 10.1186/ar4267
28. Хрипунова АА. Частота макрососудистых осложнений при системной склеродермии и прогностическое значение в их развитии традиционных кардиоваскулярных факторов риска и иммуновоспалительных механизмов: Дисс. ... канд. мед. наук. Ставрополь; 2012 [Khripunova AA. *Chastota makrososudistykh oslozhnenii pri sistemnoi sklerodermii i prognosticheskoe znachenie v ikh razvitii traditsionnykh kardiovaskulyarnykh faktorov riska i immunovospalitel'nykh mekhanizmov: Diss. ... kand. med. nauk* [The frequency of macrovascular complications of systemic sclerosis and their prognostic significance in the development of traditional cardiovascular risk factors and immunoinflammatory mechanisms: Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Stavropol'; 2012].
29. Патрикеева ДА. Клинико-диагностическое значение дисфункции почек как фактора риска кардиоваскулярной патологии у больных системной склеродермией: Дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2015 [Patrikeeva DA. *Kliniko-diagnosticheskoe znachenie disfunktsii pochek kak faktora riska kardiovaskulyarnoi patologii u bol'nykh sistemnoi sklerodermiei: Diss. ... kand. med. nauk* [Clinical and diagnostic value of renal dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease in patients with systemic sclerosis: Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Volgograd; 2015].
30. Lippi G, Caramaschi P, Montagnana M, et al. Lipoprotein and the lipid profile in patients with systemic sclerosis. *Clinica Climica Acta*. 2006;364(1-2):345-8. doi: 10.1016/j.cca.2005.07.015
31. Cerinic MM, Valentini G, Sorano GG, et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;32(5):285-95. doi: 10.1053/sarh.2002.50011
32. Borba EF, Borges CTL, Bonfa E. Lipoprotein profile in limited systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2005;25:379-83. doi: 10.1007/s00296-004-0580-8
33. Tsifetaki N, Georgiadis AN, Alamanos Y, et al. Subclinical atherosclerosis in scleroderma patients. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(4):326-9. doi: 10.3109/03009741003605648
34. Schiopu E, Karen M, McMahon Maureen A, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis is increased in systemic sclerosis and is associated with serum proteins: a cross-sectional, controlled study of carotid ultrasound. *Rheumatology*. 2014;53:704-13. doi: 10.1093/rheumatology/ket411
35. Frerix M, Stegbauer J, Kreuter A, Weiner SM. Atherosclerotic plaques occur in absence of intima-media thickening in both systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: a duplex sonography study of carotid and femoral arteries and follow-up for cardiovascular events. *Arthritis Res Ther.* 2014 Feb 19;16(1):R54. doi: 10.1186/ar4489
36. Chu S-Y, Chen Y-J, Liu C-J, et al. Increased risk of acute myocardial infarction in systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *Amer J Med.* 2013;126:982-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.06.025
37. Шабанова СШ, Ананьева ЛП, Попкова ТВ и др. Традиционные кардиоваскулярные факторы риска и атеросклероз у больных системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2007;45(4):24-30 [Shabanova SS, Ananjeva LP, Popkova TV, et al. Traditional cardiovascular risk factors and atherosclerosis in patients with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(4):24-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-24-30
38. Tadic M, Cuspidi C, Pencic B, et al. Relationship between right ventricular remodeling and heart rate variability in arterial hypertension. *J Hypertens.* 2015 May;33(5):1090-7. doi: 10.1097/HJH.0000000000000511
39. Foocharoen C, Pussadhamma B, Mahakkanukrauh A, et al. Asymptomatic cardiac involvement in Thai systemic sclerosis: prevalence and clinical correlations with non-cardiac manifestations (preliminary report). *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Sep;54(9):1616-21. doi: 10.1093/rheumatology/kev096
40. Rosato E, Gigante A, Gasperini ML, et al. Nutritional status measured by body mass index is impaired and correlates with left ventricular mass in patients with systemic sclerosis. *Nutrition*. 2014 Feb;30(2):204-9. doi: 10.1016/j.nut.2013.07.025
41. Piccione MC, Bagnato G, Zito C, et al. Early identification of vascular damage in patients with systemic sclerosis. *Angiology*. 2011 May;62(4):338-43. doi: 10.1177/0003319710387918

Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты

Каратеев А.Е.[1], Каратеев Д.Е.[1], Давыдов О.С.[2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
[1]115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]115419 Москва, ул. Донская, 43

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]Z.P. Solovyev Research and Practical Center of Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [2]43, Donskaya St., Moscow 115419

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; **aekarateev@rambler.ru**

Contact: Andrei Karateev; **aekarateev@rambler.ru**

Поступила 08.07.16

Каратеев Андрей Евгеньевич – зав. лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук

Каратеев Дмитрий Евгеньевич – врио директора ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук

Давыдов Олег Сергеевич – ведущий научный сотрудник Научно-практического психоневрологического центра им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения г. Москвы, канд. мед. наук

Облегчение страданий, связанное с быстрым и максимально полным устранением болевых ощущений, – важнейшая задача, стоящая перед врачами многих медицинских специальностей. Очевидно, что решить ее можно лишь при четком понимании процессов, определяющих развитие и хронизацию боли. Ключевую роль здесь играет воспаление – универсальный приспособительный механизм, всегда сопровождающий повреждение живой ткани. В первой части настоящего обзора рассмотрены основные этапы развития воспалительной реакции, начиная от первичного повреждения, сопровождающегося выбросом молекул, выступающих как «сигнал тревоги», и заканчивая развертыванием полной картины воспалительного ответа с привлечением многих клеточных элементов и гиперэкспрессией цитокинов и провоспалительных медиаторов. Представлена биологическая основа феномена периферической и центральной сенситизации ноцицептивной системы, который жестко связан с воспалением. Особое внимание уделяется возможности естественного завершения воспалительной реакции, адаптивным механизмам, регулирующим данный процесс, а также причинам, препятствующим этому и определяющим хронизацию воспаления.

Ключевые слова: боль; воспаление; макрофаги; цитокины; медиаторы воспаления и боли; ноцицепторы; периферическая и центральная сенситизация.
Для ссылки: Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Давыдов ОС. Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):693-704.

PAIN AND INFLAMMATION. PART 1. PATHOGENETIC ASPECTS

Karateev A.E.[1], Karateev D.E.[1], Davydov O.S.[2]

The relief of suffering, which is associated with a rapid and complete elimination of painful sensations, is the most important challenge facing physicians of many specialties. It is obvious that it can be solved only when you understand clearly the processes governing the development and chronization of pain. Inflammation, a universal adaptive mechanism that always accompanies damage to living tissues, plays a key role. Part 1 of this review considers the main stages of development of an inflammatory response, beginning with primary damage accompanied by the release of molecules acting as an alarm and ending with the deployment of a complete picture of the inflammatory response with the involvement of many cell elements and the overexpression of cytokines and proinflammatory mediators. The biological basis of the peripheral and central nociceptive sensitization phenomenon that is rigidly associated with inflammation is presented. Particular emphasis is placed on the possible natural completion of the inflammatory response, on the adaptive mechanisms regulating this process and on the reasons that prevent this and determines inflammation chronization.

Key words: pain; inflammation; macrophages; cytokines; mediators of inflammation and pain; nociceptors; peripheral and central sensitization.
For reference: Karateev AE, Karateev DE, Davydov OS. Pain and inflammation. Part 1. Pathogenetic aspects. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):693-704 (In Russ.).
doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-693-704

Боль – наиболее тягостное проявление многих заболеваний и патологических состояний, определяющее тяжелые страдания, инвалидизацию и нарушение социальной адаптации у сотен миллионов жителей Земли. Постоянное увеличение числа людей, испытывающих выраженные и продолжительные болевые ощущения, представляется одной из наиболее серьезных, глобальных проблем, стоящих перед современным обществом. Прежде всего, это связно с широкой распространенностью болезней суставов и позвоночника, для которых скелетно-мышечная боль служит основным проявлением. Масштаб данной проблемы трудно переоценить: по данным Всемирной организации здравоохранения, до 2 млрд жителей Земли периодически или постоянно испытывают страдания, связанные с ревматическими заболеваниями. Только в Европе на лечение этой патологии ежегодно расходуется более 200 млрд евро [1]. Остеоартрит (ОА) и неспецифическая боль в спине (НБС), будучи самой распространенной патологией костно-мышечной системы, уверенно занимают одно из ведущих мест по индексу DALYs (Disability-Adjusted Life Years – годы жизни, потерянные из-за нетрудоспособности), отражающем негативные социальные последствия болезни [2]. Проблема заболеваний суставов и позвоночника весьма актуальна и для России: так, по данным за 2012–2013 гг., число пациентов с нозологическими формами, относящимися к XIII классу Международной классификации болезней (МКБ), составило в нашей стране 16,5 млн человек, увеличившись в 2000-е годы на 30% [3].

Эффективный контроль боли относится к числу первоочередных и наиболее важных задач медицинской практики. Однако для успешного лечения боли необходимо четко понимать механизм ее развития как сложного, многофакторного системного процесса. Это совершенно необходимо для создания системы рациональной и действенной анальгетической терапии, где каждый элемент патогенеза боли должен рассматривается как перспективная «мишень» для фармакологического вмешательства [4–6].

Одно из главных направлений обезболивания связано с применением препаратов, оказывающих противовоспалительное действие. Это оправдано той ролью – без преувеличения, ведущей, – которую играет воспалительный процесс при возникновении острой и развитии хронической боли.

Воспаление – цикличный процесс, возникающий в ответ на повреждение живой ткани организма; он включает системную, а также локальную гуморальную и клеточную реакции, направленные на устранение травмирующего фактора, удаление разрушенных в результате повреждения клеток и элементов межклеточного матрикса (МКМ) [7–9].

Воспаление всегда сопровождает патологию человека и рассматривается как ее важнейшее проявление; однако исходно, от природы – это защитный, приспособительный механизм, без которого невозможны восстановление поврежденной ткани и защита макроорганизма от чужеродной генетической информации. Более того, элементы воспалительной активности (в частности, локальная активность клеток макрофагального ряда) естественным образом сопутствуют нормальной жизнедеятельности живой ткани [7–9]. Ведь клетки и МКМ постоянно испытывают негативное действие внешних факторов, вызывающих их постепенное разрушение. Так, структуры опорно-двигательного аппарата – кости, мышцы, связки, суставной хрящ и синовиальная оболочка суставов – подвергаются механическому стрессу при физических нагрузках и под воздействием гравитации, что приводит к их постепенному «изнашиванию» [10, 11]. Высокая организация живого организма не предполагает значительного репаративного потенциала у специализированных клеток: серьезное нарушение их структуры неизбежно запускает программу клеточной гибели – апоптоз. Процесс восстановления поврежденных тканей происходит путем замены клеточных элементов новыми специализированными клетками, источником которых являются предшественники соответствующей клеточной линии, обладающие способностью к контролируемому делению. Однако эффективная репарация возможна лишь на «чистом фоне» – после удаления клеточного детрита и деградировавшего межклеточного вещества. Функцию утилизации клеточного «мусора» выполняют резидентные клетки макрофагального ряда – потомки моноцитов периферической крови или находящихся в ткани эмбриональных клеток, такие как макрофаги синовиальной оболочки, купферовские клетки печени, клетки Лангерганса эпидермиса, остеокласты, клетки микроглии нервной ткани и др. Макрофаги разрушают погибшие клетки и элементы МКМ с помощью активных форм кислорода, органических кислот и различных ферментов (важнейшую роль здесь играют матриксные металлопротеиназы – ММП), а затем фагоцитируют и «переваривают» оставшийся биологический субстрат [9, 12, 13]. Это действие, которое постоянно незримо сопровождает жизнедеятельность органов и тканей, является прообразом клинически значимой воспалительной реакции, «воспалением в миниатюре».

Если же повреждение значительно, а выраженность микробной инвазии или степень разрушения ткани явно превышает адаптивные возможности резидентных макрофагов, развивается локальная, а затем и системная воспалительная реакция [14].

Ключевые элементы развития воспаления

Главным пусковым фактором неинфекционного воспаления является нарушение целостности клеточной мембраны, в результате чего внутреннее содержимое клетки, насыщенное протеинами и небелковыми молекулами, «выливается» в межклеточное пространство. Для клеток воспалительного ответа резкое изменение биохимического состава экстрацеллюлярной жидкости становится сигналом тревоги, и основную роль здесь играют субстанции, обозначаемые как DAMP (damage-associated molecular pattern – молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждением) [7, 8, 14].

К ним относятся несколько классов внутриклеточных протеинов: белки теплового шока (heat shock proteins, HSP), регуляторы функции сложных белковых молекул, таких как создание трехмерной структуры (фолдинг), HMGB1 (high-mobility group protein B1) – хромосомные негистоновые белки с высокой электрофоретической подвижностью, участвующие в построении ДНК-белковых комплексов, а также семейство низкомолекулярных белков S100. Кроме белков, в качестве «медиатора повреждения» выступают аденозинтрифосфат (АТФ), ДНК и РНК (а также их «обломки» и продукты метаболизма), которые

в норме должны находиться исключительно в ядре и клеточных органеллах, пуриновые основания и их основной метаболит – мочевая кислота, если ее локальная концентрация значительно превышает уровень, соответствующий нормальному обмену веществ. Важным провоспалительным стимулом становится также появление большого количества обломков макромолекул, составляющих основу МКМ. Так, в качестве DAMP могут выступать гликаны и глюкоконъюгаты – продукты деградации гликопротеидного комплекса хряща и синовиальной жидкости, а также фибриноген [7, 14, 15].

DAMP взаимодействуют с особыми рецепторами, обозначаемыми как PRR (pattern-recognition receptors – распознающие образ рецепторы) макрофагов и ряда других клеток (дендритных, эпителиальных, фибробластов и др.), задействованных в адаптивном иммунитете, что приводит к их активации; это становится первым элементом, запускающим каскад воспалительной реакции. К PRR относятся рецепторы, расположенные на клеточных мембранах: Toll-подобные (Toll-like; TLR) и внутриклеточные Nod-подобные (Nod-like; NLR) рецепторы – NOD1, NOD2, семейство NALP и др., взаимодействующие с фагоцитированными «молекулами повреждения» внутри клеточных эндосом [15–18].

Активация PRR приводит к модификации специальных внутриклеточных белков – «сигнальных молекул», под воздействием ферментов протеинкиназ, таких как IKK (IκB kinase), IRAK1 и 4 (Interleukin-1 receptor-associated kinase 1 – интерлейкин 1 рецептор-ассоциированная киназа), TBK1 (TANK-binding kinase 1 – TANK-связывающая киназа 1) и др. Этот биохимический сигнал включает генетическую программу синтеза цитокинов, особых регуляторных молекул, контролирующих дальнейшее развитие воспалительной реакции. Транскрипция генов цитокинов осуществляется под влиянием специальных белков, среди которых следует выделить ядерный фактор каппа-В (NF-κB), митоген-активируемую протеинкиназу p38 (p38 МАПК), а также STAT (signal transducers and activators of transcription – переносчики сигнала и активаторы транскрипции) [15, 19].

Именно NF-κB вызывает транскрипцию важнейшего цитокина, который запускает дальнейший процесс иммунного воспаления – интерлейкина 1β (ИЛ1β). Образование последнего из его неактивного предшественника происходит при участии фермента каспазы 1, который, в свою очередь, образуется в особой органелле – инфламмасоме. Столь сложная двухфазная система необходима для внутриклеточного контроля развития воспалительного ответа, а также максимально быстрой выработки и активации ИЛ1β. Гиперэкспрессия ИЛ1β привлекает к области повреждения моноциты (которые становятся новыми, активными макрофагами), нейтрофилы, стимулирует пролиферацию лимфоцитов и эндотелиоцитов, способствуя развитию неоангиогенеза [20, 21].

Среди цитокинов, играющих центральную роль в развитии воспаления, следует выделить фактор некроза опухоли α (ФНОα), ИЛ6, а также интерферон γ (ИФНγ). Их экспрессия запускается под воздействием ИЛ1β или стимулируется активацией PRR (TLR и NLR). Основными «поставщиками» ФНОα и ИЛ6 становятся, конечно, клетки макрофагального ряда, а также Т-лимфоциты, нейтрофилы и другие клетки, участвующие в формировании воспалительного ответа [22–24].

Биологические эффекты ФНОα и ИЛ6 реализуются после их взаимодействия с соответствующими клеточными рецепторами. Для ФНОα это рецепторы ФНО 1 и 2, возбуждение которых через адапторный протеин TRADD проводит внутриклеточный сигнал с помощью NF-κB, p38 МАПК, а также активирует ферменты – «убийцы» каспазы, запускающие клеточный апоптоз. Реализация действия ИЛ6 происходит после его взаимодействия с рецепторным гликопротеином 130 (gp130), внутриклеточный сигнальный путь которого проводится при участии тирозинкиназ, таких как Янус-киназа. Необходимо отметить, что к семейству ФНО относится также лиганд рецептора, активирующего NF-κB (RANKL), синтезируемый клетками воспалительного ответа лиганд, взаимодействующий с остеопротегерином и рецептором, активирующим NF-κB (RANK). Этот сигнальный путь вызывает дифференциацию и активацию остеокластов, осуществляющих резорбцию костной ткани; данный процесс считается ответственным за развитие локального и системного остеопороза на фоне выраженной острой или хронической воспалительной реакции [22–24].

Локальное повышение концентрации цитокинов приводит к привлечению в область тканевого повреждения моноцитов; ведущее значение здесь имеет экспрессия фактора хемотаксиса моноцитов (MCP1 или CCL2), который, взаимодействуя с соответствующим рецептором моноцитов, способствует их дифференцировке в тканевые макрофаги. Эти эффекторные клетки («большие пожиратели», по определению открывшего их И.И. Мечникова) представляются наиболее мощной силой неспецифической и иммуноопосредованной воспалительной реакции. Активированные по «классическому» пути (при участии провоспалительных цитокинов ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6, ИФНγ), так называемые М-1 макрофаги активно продуцируют реактивные формы кислорода и NO (за счет экспрессии индуцируемой формы NO-синтетазы), синтезируют и активируют протеазы, прежде всего ММП (такие как коллагеназа и агреканаза), вызывающие разрушение клеточных элементов и МКМ [25, 26].

Следует отметить, что локальная гиперпродукция провоспалительных цитокинов и медиаторов отмечается и в тех ситуациях, когда признаки явного системного воспаления, такие как существенное повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка, могут отсутствовать – например, при ОА [27, 28]. Так, серия исследований показывает усиление экспрессии и синтеза ФНОα, ИЛ1β и ИЛ6, а также циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и простагландина Е2 (ПГЕ2) у больных тяжелым ОА коленных суставов. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов и медиаторов коррелировало с выраженностью боли и высокими темпами прогрессирования болезни [29–31].

Аналогичная ситуация отмечается и при болях в спине, при которых также не отмечается выраженной системной воспалительной активности [32, 33]. Например, A. Igarashi и соавт. [34] оценили концентрацию провоспалительных цитокинов в синовии дугоотростчатых суставов 40 больных (14 – с грыжей диска и 26 – со стенозом позвоночного канала), перенесших оперативное вмешательство. В синовиальной оболочке и хряще фасеточных суставов было отмечено значительное повышение

концентрации ИЛ1, ИЛ6 и ФНОα. Близкие данные были получены S. Genevay и соавт. [35], изучавшими концентрацию провоспалительных медиаторов в перирадикулярном жире, полученном при оперативном вмешательстве на позвоночнике у больных с радикулопатией (суммарно 23 препарата) и без радикулопатии (14 дисков, 10 образцов жира). Авторы выявили достоверную разницу в гиперпродукции ФНОα: так, концентрация этой субстанции в перирадикулярном жире у лиц с радикулопатией составила 6,6 (1,6–16,3) пг/мл, у лиц без радикулопатии – 2,3 (1,3–5,0) пг/мл и лишь 0,35 (0–2,28) пг/мл в подкожной жировой клетчатке ($p<0,001$). J. Cuellar и соавт. [36] определили концентрацию ИФНγ в пунктате, полученном при проведении дискографии у 21 больного с дегенеративными изменениями дисков и аксиальной болью и трех лиц со сколиозом без боли в спине, составивших контроль. Концентрация данного медиатора была достоверно повышена в области межпозвоночных дисков у лиц, испытывающих боль [36].

Воспаление и сенситизация ноцицептивной системы

Боль – неизбежный спутник повреждения и воспалительной реакции. Разрушение живой ткани, вызванное травмой, внедрением инфекционных агентов или аутоиммунной атакой, приводит к прямой стимуляции болевых рецепторов [37]. Болевые рецепторы – ноцицепторы – представляют собой свободные окончания нервных волокон Aδ и C, обладающие специфичностью восприятия физических и химических факторов: механического давления, повышения температуры, изменения pH внеклеточной среды и влияния ряда химических веществ (алгогенов). Первичное раздражение ноцицепторов, в основе которого лежит механизм трансдукции – деполяризации клеточной мембраны за счет открытия ионных каналов в ответ на активацию специальных рецептров, формирует ощущение острой боли; однако затем, если травмирующее воздействие прекращается, ноцицепторы постепенно приходят в состояние покоя [37, 38]. Принципиальное значение для угасания болевой стимуляции имеет система «воротный контроль» на уровне желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга, где происходят «переключение» нейронов ноцицептивной системы и их взаимодействие с нейронами противоболевой (антиноцицептивной) системы [39, 40].

Однако если повреждение значительно и сопровождается выраженной воспалительной реакций, а процессы репарации требуют длительного времени, «настройка» ноцицептивной системы меняется – в ее работу включается механизм прогрессирующего снижения порога возбудимости нейронов болевой системы – так называемая ***периферическая и центральная сенситизация***. Физиологическая роль этих процессов для макроорганизма, по всей видимости, связана с необходимостью поддержания длительного функционального покоя в поврежденной области тела. Болевые ощущения, которые могут возникать при значительно меньшем, в сравнении с нормальным состоянием, стимуле (гипералгезия), представляются в этой ситуации весьма эффективным средством ограничения чрезмерной физической активности и предохранения поврежденной части тела от дальнейшей травматизации. Но, к сожалению, именно центральная сенситизация ноцицептивной системы становится важнейшим элементом хронизации боли при патологических состояниях [37, 38, 41].

Развитие сенситизации тесно связано с активным воспалением. Изменение порога возбудимости ноцицепторов возникает под влиянием особых, различных по своей химической природе веществ – медиаторов воспаления и боли (см. таблицу), действие которых передается нейронам после контакта с соответствующими мембранными рецепторами [37, 38, 41].

Существует несколько источников медиаторов боли и воспаления. Так, производные полиненасыщенных жирных кислот (эйкозаноиды) – ПГЕ2 и лейкотриен (ЛТЕ) В4, синтезируются многими клеточными элементами в области тканевого повреждения под влиянием цитокинов и DAMP. ФНОα, ИЛ1β и ИЛ6 запускают экспрессию ключевых ферментов, осуществляющих продукцию предшественников ПГЕ2 и ЛТЕ В4 – соответственно ЦОГ2 и 5-ЛОГ. Кстати, этот же провоспалительный стимул вызывает экспрессию и мембранных рецепторов для ПГЕ2 и ЛТЕ В4 [42, 43]. Аналогичную биохимическую природу имеет фактор активации тромбоцитов (ФАТ) – фосфолипидное производное, синтезируемое многими клетками воспалительного ответа [37, 42, 43].

Другим источником медиаторов воспаления становится плазма крови, проникающая в межклеточное пространство путем экссудации: так, ноцицепторы встречаются с брадикинином [44, 45]. Гистамин – известный провокатор боли, зуда и воспалительного отека – попадает в область повреждения при дегрануляции активированных базофилов и тучных клеток, привлеченных хемотаксическим действием провоспалительных цитокинов [46, 47]. Часть медиаторов выделяются нейронами, причем синтез этих субстанций возникает как под влиянием провоспалительных цитокинов, так и при повторяющихся болевых импульсах. К ним относятся серотонин, тахинины (субстанция Р и нейрокинин А), кальцитонин-ген связанный пептид (КГСП), фактор роста нервов (ФРН), нейротрофический фактор мозга, нейротрофический фактор глиальной клеточной линии и др. [48–51].

Таким образом, в процессе воспалительной реакции межклеточное пространство в области повреждения насыщается провоспалительными медиаторами, формируя так называемый воспалительный, или сенситизирующий, суп [37, 52, 53]. Его влияние на ноцицепторы реализуется через изменение чувствительности ионных каналов, пронизывающих мембрану нервных окончаний [41, 54]. В частности, одной из главных «мишеней» провоспалительных медиаторов становится неселективный катионный канал TRPV1, известный также как капсаициновый или ванилоидный рецептор. В обычных условиях TRPV1 реагирует на повышение температуры или контакт с ионами H+, обеспечивая работу термо- и хеморецепторов. Однако при активации мембранных рецепторов для ПГЕ2 (критическую роль здесь играет EP-4) или брадикинина, чей сигнальный путь реализуется через протеинкиназу С, TRPV1 начинает активно пропускать ионы Ca^{2+} внутрь нейрона [41, 55]. Аналогичный эффект отмечается при активации потенциал-зависимых кальциевых каналов. Поступающий в клетку Ca^{2+}, будучи активным катионом, не просто меняет трансмембранный потенциал, но в первую очередь выступает в роли биологического «передатчика», активирующего

Медиаторы боли и воспаления

Медиатор	Источник	Рецептор	Физиологическое действие	Ингибитор
ПГЕ2	Эйкозаноид, образуется под влиянием ЦОГ2 и ПГЕ2 синтетазы во многих клетках	EP1-4	Сенситизация болевых рецепторов, пирогенный эффект	Парацетамол, НПВП, экспериментальные ингибиторы ПГЕ2-синтетазы и рецепторов EP*
Лейкотриен В4	Эйкозаноид, образуется из полиненасыщенных жирных кислот под влиянием 5-ЛОГ и лейкотриен А4 гидролазы во многих клетках	Рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCRs), серпентины	Вызывает хемотаксис нейтрофилов, экссудацию плазмы, образование цитокинов	Ликофелон*
Фактор активации тромбоцитов	Фосфолипид, образуется в моноцитах, нейтрофилах, базофилах, тромбоцитах и эндотелии	GPCRs	Вазодилататор; тромбоз, снижение артериального давления, бронхоконстрикция	Исрапафант*
Брадикинин	Плазменный полипептид, синтезируется в печени	B1 и B2	Вазодилататор; расслабление гладких мышц, экссудация плазмы, прямая стимуляция болевых рецепторов; вызывает сухой кашель на фоне приема ингибиторов АПФ, играет ключевую роль в развитии ангионевротического отека	Икатибант
Гистамин	Амин, синтезируется и выделяется базофилами и тучными клетками	H1-4	Разнообразные функции, включая модуляцию боли, экссудацию плазмы, хемотаксис лейкоцитов, появление зуда и др.	Антигистаминные препараты (антагонисты H1-рецептров, такие как кетотифен), экспериментальный ингибитор H4 JNJ 7777120* и др.
Серотонин	Амин, синтезируется многими клетками	5-HT1-7	Разнообразные функции, включая модуляцию боли, экссудацию плазмы, хемотаксис лейкоцитов и др.	Антиэметики – метоклопрамид, ондансетрон, гранисетрон, трописетрон
Глутамат	Аминокислота, синтезируется в нейронах из глутамина	AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic-acid) рецепторы	Деполяризация мембран нейронов задних рогов спинного мозга и формирование потенциала действия	NBQX (AMPA/KA GluR антагонист)*
Субстанция Р, нейрокинин А (тахикинины)	Полипептид, синтезируется в нейронах	Рецепторы к нейрокининам (NK1,2)	Передача ноцицептивного сигнала на уровне ЦНС, участвует в развитии «нейрогенного воспаления», вазодилататор, стимулирует тошноту и рвоту, регулирует миграцию и пролиферацию клеток	Апрепитант, фозапрепитант
Кальцитонин-ген-связанный пептид	Полипептид, синтезируется в нейронах	CALCRL и RAMP1	Передача ноцицептивного сигнала на уровне ЦНС (особое значение при мигрени); вазодилататор	Телкагепант, Олсегепант*: мАТ: ALD-403, AMG 334, LY2951742* и др.
Фактор роста нервов	Белок, синтезируется нейронами и клетками иммунной системы	Тропомиозин-рецепторная киназа А (TrkA) и низкоаффинный рецептор NGFR	Разнообразные функции, из которых основная – пролиферация, рост и подавление апоптоза нейронов; при воспалительной реакции – неонейрогенез и сенситизация ноцицепторов	мАТ: танезумаб* и др.

Примечание. АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, 5-ЛОГ – 5-липооксигеназа, ЦНС – центральная нервная система, мАТ – моноклональные антитела. * – препараты не используются в клинической практике (применяются в эксперименте или проходят фазу клинических испытаний).

сигнальные пути через повышение концентрации цАМФ и фосфорилирование регуляторных внутриклеточных белков, существенно изменяющее их свойства. Следствием этого становится повышение восприимчивости потенциал-зависимых натриевых (Na V 1.1-1.9) и калиевых мембранных каналов (K2P – TREK1 и 2, TRAAK), что облегчает деполяризацию клеточной мембраны и снижает порог возбудимости ноцицептора (см. рисунок) [41, 54–56].

Данный процесс приводит к тому, что болевые рецепторы становятся более чувствительными к типичным для их природы стимулам (например, механическому или химическому раздражению), а затем и вовсе теряют свою специфичность, становясь полимодальными, т. е. приобретая способность воспринимать любые внешние стимулы [37, 38]. Кроме этого, активируются так называемые молчащие ноцицепторы, которые не воспринимают первичный повреждающий стимул, но начинают «работать» лишь после стимуляции провоспалительными медиаторами [57, 58].

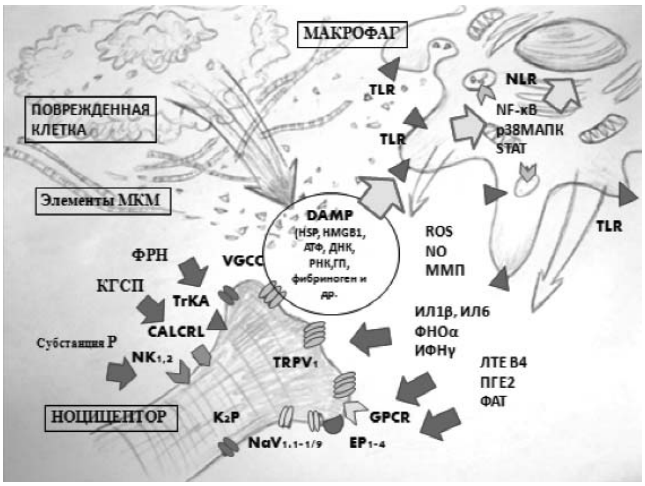
В итоге развиваются феномены первичной гипералгезии (короткий и невысокий по интенсивности болевой стимул воспринимается как более длительный и высокоинтенсивный; первичная гипералгезия развивается строго в области поврежденных тканей), вторичной гипералгезии (она локализуется шире области первичного повреждения, захватывая здоровые ткани), а также аллодинии (ощущение боли при воздействии неболевых стимулов) [37, 38, 41].

Повышение возбудимости нейронов ноцицептивной системы происходит не только на уровне окончаний ноцицептров, т. е. на «периферии», но и на уровне ЦНС. Мощная и длительная болевая стимуляция (которая поддерживается связанной с воспалением периферической сенсити-

зацией) приводит к изменению чувствительности нейронов задних рогов спинного мозга и вышележащих отделов – таламуса и коры головного мозга. Молекулярный механизм этого процесса также связан с воздействием медиаторов воспаления. В ответ на болевое раздражение клетки нейроглии и сами нейроны синтезируют цитокины – ФНОα, ИЛ1β и ИЛ6, а также ряд медиаторов воспаления, таких как ПГЕ2, NO, субстанция Р, КГСП, глутамат, ФРН [37, 41, 59, 60].

Цитокины способны прямо воздействовать на нейрональные клетки, способствуя сенситизации последних. Этот механизм реализуется при воздействии ИЛ1β, ФНОα, а также хемокинов (в частности, CCL2 и CXCL1) путем активации мембранных рецепторов нейронов и открытия потенциал-зависимых калиевых и кальциевых каналов. Кроме того, цитокины и хемокины могут вызывать сенситизацию нейронов опосредованно, активируя глиальные клетки, такие как астроциты. Последние становятся источником цитокинов и провоспалительных медиаторов, поддерживая нейрогенное воспаление [61, 62].

Следует отметить, что сенситизация ноцицептивных нейронов может определяться иным, не связанным с воспалительной реакцией, иммунным механизмом. Главную роль здесь играют аутоантитела, возникающие при внешнем повреждении ткани или вследствие аутоиммунного процесса. Аутоантитела сами по себе (даже при отсутствии выраженного воспаления) могут вызывать боль, когда их Fab-фрагмент связывается с рецепторами нервных клеток или изменяет пространственную конформацию ионных каналов («аутоиммунная каналопатия»), приводя к их открытию и деполяризации мембран ноцицептивных нейронов. Этот механизм считается важным элементом развития трех синдромов, проявляющихся ноцицептивной и невропатической болью: комплексного регионарного болевого синдрома, хронической боли, ассоциированной с антителами к потенциал-зависимым калиевым каналам и синдрома хронической усталости [63]. Подобный иммунный механизм описан и как элемент развития суставной боли при ревматоидном артрите (РА), когда антицитруллиновые антитела прямо или опосредованно, путем активации синтеза CXCL8, ИЛ8 («сигнал» последнего передается через рецепторы CXCR1 и 2), взаимодействуют с мембранными структурами ноцицепторов [64].



Молекулярный механизм сенситизации периферического болевого рецептора при воспалении. Повреждение клетки и МКМ вызывает выброс «молекул тревоги» (DAMP). Они, в свою очередь, активируют Toll- и Nod-подобные рецепторы (TLR, NRL) макрофага. Этим запускаются сигнальные пути NF-κB, p38МАПК, STAT, что приводит к экспрессии и синтезу цитокинов (ИЛ1,6, ФНОα), а также медиаторов боли и воспаления (ПГЕ2, ЛТЕ В4, ФАТ), синтезу активных форм кислорода (ROS), окиси азота (NO), активации ММП. Макрофаги и нейроны выделяют КГСП, субстанцию Р, ФРН и др. Они через соответствующие рецепторы на поверхности нервного окончания (EP – для ПГЕ2, GPCR – для ЛТЕ В4, CALCRL – для КГСП, NK1,2 – для субстанции Р, TrKA – для ФРН) повышают чувствительность ионных каналов TRPV1, VGCC, NaV1.1-1.9, K2P. Это снижает порог возбудимости и вызывает сенситизацию ноцицептора

Серия экспериментальных работ, в которых проводилось моделирование периферической гипералгезии и артрита, демонстрирует значительное и быстрое повышение пролиферативной и метаболической активности глиальных клеток, а также четкое нарастание концентрации цитокинов и медиаторов воспаления в ликворе на фоне выраженной локальной боли [65–67].

Повышение концентрации медиаторов воспаления в ЦНС как ответ на сильное периферическое болевое раздражение показано и для людей. Этот факт подтверждают исследования эффективности НПВП у больных хирургического профиля, которым проводилось комплексное анестезиологическое пособие с использованием спинальной или эпидуральной анестезии, что давало возможность забирать образцы ликвора до и после хирургического вмешательства. Так, D. Harney и соавт. [68] оценили влияние нимесулида и плацебо на выраженность боли, потребность в морфине и концентрацию медиаторов воспаления в ликворе 92 больных, перенесших травматичные операции на грудной клетке (торакотомия или медиальная стернотомия). В группе плацебо отмечалось четкое и существенное нарастание концентрации эйкозаноидов: уровень 6-кето ПГF1α увеличился после операции на 54,7±25,7 пг/мл, в то время как в группе активной терапии он снизился на 0,6±18,2 пг/мл. A. Buvanendran и соавт. [69] оценили влияние приема рофекоксиба и плацебо на эффективность периоперационной аналгезии у 30 больных ОА, перенесших эндопротезирование тазобедренных суставов (ТБС). Исследователи отметили повышение концентрации ИЛ6 и ПГЕ2 в образцах ликвора, взятых через 24 ч после операции, в сравнении с образцами, взятыми до хирургического вмешательства. Правда, определить нарастание уровней ИЛ1β и ФНОα им не удалось. Близкие данные получили A. Piirainen и соавт. [70], сравнившие обезболивающее действие и влияние на концентрацию медиаторов воспаления в ликворе двух НПВП – декскетопрофена и эторикоксиба. Исследуемую группу составили 24 больных, которым было выполнено эндопротезирование ТБС. Согласно полученным результатам, прием обоих препаратов эффективно снижал уровень антагониста рецептора ИЛ1 и ИЛ6 в ликворе, что подтверждало способность противовоспалительных препаратов влиять на центральные механизмы боли.

Одним из принципиальных механизмов поддержания центральной сенситизации является феномен нейропластичности – способность нейронов ноцицептивной системы к устойчивому изменению (снижению) порога

восприятия болевых стимулов. Это феномен «взвинчивания», повышения эффективности синаптической передачи [37, 38, 71]. Важную роль в этом процессе играют пуринергические рецепторы, реагирующие на АТФ и аденозин (выступающих при воспалении в роли DAMP), – P1, P2X, P2Y. Сигнальный путь, запускаемый после активации этих рецепторов, приводит к повышению концентрации внутриклеточного кальция [72, 73]. Еще более интересен в плане формирования долговременной патологической «памяти» нейрона рецептор, который контролируется глутаматом и глицином, – NMDA (N-methyl D-aspartate). Это мембранный канал, составленный из двух гликопротеидных субъединиц – NR1 и NR2, в обычных условиях блокированный ионом Mg^{2+} или Zn^{2+}. При взаимодействии с глутаматом, а также стойкой деполяризации мембраны при длительном болевом возбуждении (NMDA является потенциал-зависимым рецептором) этот канал «открывается», пропуская внутрь клетки ион кальция и теряя ионы калия. Поступление Ca^{2+}, в свою очередь, вызывает внутриклеточный сигнальный путь через активацию кальмодулин-зависимой протеинкиназы CaMK-II с последующим фосфорилированием регуляторных протеинов [74, 75].

Разрешение воспаления

Итак, процесс воспаления является ключевым элементом развития периферической и центральной сенситизации. Однако воспаление, как было отмечено выше, – цикличный процесс; его каскад, включающий первичное повреждение, образование DAMP, активацию PRR, привлечение новых макрофагов и иных клеток «воспалительного ответа», экспрессию цитокинов и медиаторов, ***одновременно*** запускает и механизм постепенного подавления воспалительной реакции [7, 76, 77]. При нормальном, благоприятном течении воспаления, когда макроорганизм «справляется» с возникшим повреждением, элиминация чужеродного генетического материала, а также собственных разрушенных клеток и деградировавшего МКМ (а следовательно, DAMP) приводит к постепенному прекращению активации PRR. Это снижает синтез новых провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления, а образованные ранее молекулы подвергаются естественному разрушению. Соответственно, постепенно прекращается хемотаксис в область повреждения новых агрессивных клеток «воспалительного ответа», а уже задействованные в этом процессе макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты без биохимического возбуждения («цитокиновая депривация») теряют свою активность и подвергаются апоптозу. На этом фоне противовоспалительные влияния начинают отчетливо доминировать [76, 77]. Ключевую роль в естественном процессе подавления воспалительной реакции играют две субпопуляции иммунных клеток: регуляторные Т-лимфоциты ($T_{рег}$) и макрофаги 2-го типа (М2) [78, 79].

Первые представляют собой разновидность Т-хелперов (CD4+ лимфоциты), несущих на своей поверхности рецептор для ИЛ2 (CD25), а также транскрипционный белок Foxp3. Хотя дифференциацию CD4+CD25+$T_{рег}$ вызывают провоспалительные стимулы, функция этих клеток, именуемых ранее «Т-супрессорами», заключается в прекращении иммунного воспаления. Для этого они используют такие инструменты, как синтез противовоспалительных цитокинов – в частности, ИЛ10 и трансформирующего фактора роста β (ТФРβ), а также ферментов (гранзимы, перфорин), вызывающих локальное разрушение клеток «воспалительного ответа». CD4+CD25+$T_{рег}$ также нарушают взаимодействие между антиген-презентирующими клетками (АПК) и Т-лимфоцитами, блокируя фактор костимуляции CD28 с помощью CTLA4 [78].

Как было отмечено выше, макрофаги представляются наиболее мощной силой в развитии воспалительной реакции. Именно макрофаги запускают воспаление, становятся основными поставщиками провоспалительных цитокинов и медиаторов, а также главным инструментом разрушения поврежденных клеток и МКМ. Но это касается «классических» макрофагов (М1), активация которых происходит под влиянием DAMP и провоспалительных медиаторов. Макрофаги, активация которых происходит по альтернативному пути (М2) – с помощью противовоспалительных медиаторов ИЛ4, ИЛ10 и ИЛ13, на фоне повышения уровня эндогенного кортизола, – несут совсем иные обязанности. По образному выражению D.L. Laskin, автора обзора, посвященного этому вопросу, М2 выступают в ходе воспалительной реакции представителями «светлой стороны Силы» [79]. Они обеспечивают «выход» из воспаления, синтезируя противовоспалительные медиаторы и факторы роста. М2 фагоцитируют и разрушают иммунные комплексы, а также проникшие в область повреждения нейтрофилы и лимфоциты, стимулируют дифференцировку фибробластов и миофибробластов, способствуя развитию фиброза при серьезном тканевом повреждении [79, 80].

Существенное значение для удачного выхода из воспаления имеет активный синтез особого класса субстанций, обладающих четким противовоспалительным потенциалом – SPM (specialized proresolving mediators – специализированных восстанавливающих медиаторов). SPM являются производными полиненасыщенных жирных кислот, таких как эйкозапентоеноиковая и докозагексаеноиковая, и составляют несколько различных по структуре и биологическим эффектам классов: E- и D-серии резолвинов (RvE1-3 и RvD1-3), протектины (PD) и марезины (MaR). К ним также можно отнести производные арахидоновой кислоты (метаболита 15-ЛОГ) – липоксины A4 и B4. Основным источником SPM становятся макрофаги и ряд других клеток, задействованных в воспалительном ответе: дендритные клетки, фибробласты, эндотелиоциты и др. По своей сути, эффекты SPM противоположны действию ПГЕ2 и ЛТЕ B4: они тормозят внутриклеточные сигнальные пути (в частности, связанные с NF-κB), хемотаксис, вызывают апоптоз нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов, снижают проницаемость эндотелия и уменьшают боль [81–83].

Следует также отметить, что естественные системы контроля боли, такие как эндорфиновая и эндоканнабиноидная (ЭКС), реализуют свои эффекты не за счет только снижения возбудимости ноцицептивных нейронов, но и подавления воспаления. Так, показана способность эндорфинов EM-1 и EM-2 блокировать синтез цитокинов, таких как ИЛ1 и ИЛ8, при ОА и РА. Кроме того, активация эндорфиновой противоболевой системы снижает образование провоспалительных нейромедиаторов, таких как КГСП, тахикинины и ФРН [84].

Лиганды ЭКС (анадамид, 2-арахноглицерол, 9-тетрагидроканнабинол) оказывают свое действие через два типа рецептров – CB1 и CB2. Активация CB1, широко представленного на синаптической мембране нейронов болевой системы, снижает чувствительность винилоидного (TRPV1) рецептора и подавляет синтез нейротрансмиттеров. Этот же рецептор обнаруживается и на иммунных клетках, а его взаимодействие с эндоканнабиноидами приводит к торможению экспрессии провоспалительных цитокинов. CB2 преимущественно локализуется на клетках воспалительного ответа (в том числе он широко представлен на клетках синовиальной мембраны при ОА и РА), а его активация оказывает разнообразные противовоспалительные эффекты. Так, кроме снижения синтеза цитокинов, отмечается торможение хемотаксиса моноцитов, уменьшение активности М1, а также образования и активации ММП. Помимо этого, ЭКС выступает в роли ингибитора ЦОГ2 и ЦОГ3 (эффект, близкий действию парацетамола). Любопытно отметить, что лиганды ЭКС (в частности, 2-арахноглицерол) обнаруживаются в синовиальной жидкости при РА и ОА, но не у здоровых добровольцев [85, 86]. Это подтверждает значение активации ЭКС при хронических заболеваниях как естественного приспособительного механизма.

Как видно, макроорганизм имеет мощный потенциал для эффективного контроля воспаления – систему устойчивой «обратной связи», основанной на взаимообусловленной работе специализированных клеточных элементов и гуморальных факторов. Тем не менее при многих заболеваниях воспаление ***хронизируется***, создавая предпосылки для сохранения периферической и центральной сенситизации ноцицептивной системы.

Причины хронизации воспаления

Воспалительная реакция может принимать затяжной или хронический характер из-за постоянного присутствия повреждающего фактора, провоцирующего воспалительный каскад [7, 14]. При инфекционных заболеваниях это персистенция возбудителя (обычно внутриклеточного), устойчивого к иммунной защите макроорганизма, что наблюдается, например, при туберкулезе или вирусных гепатитах В и С. При болезнях аутоиммунной или иммуновоспалительной природы, таких как РА, системная красная волчанка и анкилозирующий спондилит, причиной хронического воспаления становится агрессивная реакция иммунной системы против собственных клеточных элементов. Развитие этих заболеваний связано с дефектом регуляции синтеза аутоантител и нарушением взаимодействия различных популяций эффекторных клеток – АПК, Т-хелперов и В-лимфоцитов. При этом собственные антигены различных тканей организма и формирующиеся с их участием иммунные комплексы воспринимаются как чужеродные, что провоцирует атаку макрофагов и Т-киллеров, разрушающих клетки-«мишени». Это, в свою очередь, приводит к появлению большого количества DAMP, включая измененные протеины, обломки РНК и ДНК, и стимулирует дальнейшее образование аутоантител и хронизацию иммунного воспаления [78, 87, 88].

Иная ситуация наблюдается при таком распространенном хроническом заболевании, как ОА. Как было отмечено выше, элементы воспаления необходимы для ремоделирования тканей, испытывающих механическую нагрузку и подвергающихся постепенному «изнашиванию». При этом поврежденные клетки (хондроциты, остеоциты, синовиальные фибробласты) и МКМ становятся источником DAMP, которые, в свою очередь, стимулируют PRR – TLR и NLR синовиальных макрофагов, вызывающие соответствующий внутриклеточный сигнальный путь, где основным передатчиком выступает NF-κB. Последующая экспрессия цитокинов, а затем ЦОГ2 индуцирует субклиническую воспалительную реакцию («катаболическое воспаление»), которая должна предшествовать процессам репарации и завершаться после восстановления нормальной структуры тканей. Однако здесь в игру вступают иные патологические факторы. Это может быть генетически детерминированное или приобретенное нарушение регуляции воспаления, при котором провоспалительные стимулы – образование ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6, ПГЕ2 и ЛТЕ В4, активация М1 – отчетливо преобладают над клеточными и гуморальными противовоспалительными влияниями [42, 43, 89, 90]. Причинами этого могут быть стойкие структурные и биомеханические нарушения, способствующие развитию механического клеточного стресса в структурах сустава даже при физиологической нагрузке, а также метаболические нарушения, такие как ожирение и сахарный диабет (CD).

Ожирение представляется сегодня одним из главных источников системной воспалительной активности. Как известно, жировые клетки (адипоциты) являются продуцентами многих биологически активных субстанций, таких как гормоны лептин и адипонектин, апелин, хемерин и др., а также серии провоспалительных цитокинов [91–95]. Массивное скопление жировой ткани («белый» подкожный жир, локализованный подкожно и в области органов брюшной полости), особенно на фоне инсулинорезистентности, нарушающей естественный метаболизм клеток, неизбежно приводит к гипоксии и апоптозу большого числа адипоцитов [93, 94]. Это вызывает экспрессию так называемых «гипоксия-ассоциированных генов», в частности *HIF1α* и *HIF2α* – регуляторных молекул, стимулирующих ангиогенез, фибротическое ремоделирование жировой ткани и выступающих в роли мощных индукторов воспалительной реакции [95]. Попадающие в плазму крови при повреждении адипоцитов свободные жирные кислоты обладают собственным провоспалительным потенциалом, выступая в роли DAMP. Конечно, некробиотические изменения адипоцитов приводят к постоянному выбросу и других сигнальных молекул, таких как HMGB1, вызывающих уже описанный выше провоспалительный сигнальный путь через активацию TLR. Так жировая ткань становится постоянной «приманкой» для моноцитов (кстати, сами адипоциты активно экспрессируют хемоаттрактант MCP-1/CCL2), где они дифференцируются по классическому пути в М1. Эти эффекторные клетки образуют в жировой ткани большие скопления, формируя характерные короноподобные структуры (crown-like structure, CLS). «Работа» обширной субпопуляции М1, ассоциированных с жировой тканью, обусловливает не только локальное, но и системное, определяемое в плазме крови повышение концентрации провоспалительных цитокинов [96, 97].

Ожирение тесно связано с проблемой инсулинорезистентности и СД 2-го типа. Последний является еще одной

причиной развития системного воспаления. Новым подтверждением этого факта стало масштабное исследование N. de Rekeneire и соавт. [98], которые провели анализ концентрации медиаторов воспаления у 3075 пациентов в возрасте от 70 до 79 лет, страдавших СД 2-го типа, нарушением толерантности к глюкозе, а также не имевших этих проблем. Авторы четко показали: концентрация СРБ, ФНОα и ИЛ6 была достоверно выше (в среднем почти в 2 раза; $p<0,001$) у лиц с СД 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе, чем в контрольной группе. При этом более тяжелое течение СД 2-го типа, при котором отмечалось повышение уровня гликозилированного гемоглобина HbA(1c), ассоциировалось с наибольшим повышением маркеров воспаления [98].

Развитие воспаления на фоне гипергликемии связано с феноменом оксидативного стресса, возникающим при нарушении энергетического обмена в митохондриях клеток. Этот процесс вызывается накоплением полиолов (многоатомных спиртов), образованием гликозилированных белков (advanced glycation end products, AGE), подключением альтернативных путей обеспечения энергетики клетки в условиях инсулинорезистентности (гексозаминный путь), активацией протеинкиназ С под влиянием диацилглицерола и т. д. Активные формы кислорода вызывают повреждение ДНК и регуляторных протеинов, что включает провоспалительные сигнальные пути (в частности, активацию NF-κB) и программу апоптоза. Некробиотические изменения клетки, соответственно, становятся сигналом для резидентных клеток макрофагального ряда, запускающих каскад воспаления [99–102].

Вмешательство системного метаболического воспаления, сопровождающегося гиперпродукцией цитокинов и иных провоспалительных медиаторов, в естественное течение локальной воспалительной реакции способно нарушить ее цикличность и блокировать механизм обратной связи, включающий синтез противовоспалительных субстанций и дифференцировку «альтернативных» М2. Кроме того, развитие диабетической микро- и макроангиопатии, а также полиневропатии затрудняет процесс ремоделирования поврежденной ткани и создает дополнительные условия для перехода острой воспалительной реакции в хроническую.

Большое значение для хронизации воспаления имеет пожилой возраст больных. Как известно, одна из наиболее распространенных теорий старения живого организма связывает этот процесс с оксидативным стрессом, испытываемым всеми клетками организма, в том числе стволовыми, ответственными за воспроизводство всех линий специализированных клеточных элементов. Накопление поврежденных при окислении участков ДНК выступает в роли «биологических часов»: оно приводит к снижению эффективности транскрипции и трансляции генетической информации, а также к ошибкам при синтезе важнейших макромолекул. Это замедляет процессы репарации – а значит, процессы ремоделирования уже не успевают компенсировать повреждение, и на фоне сохраняющегося воспаления число DAMP, «подстегивающих» синтез провоспалительных субстанций, постоянно нарастает. Помимо этого, поврежденные активными формами кислорода и/или неправильно «собранные» белки (например, если имеется нарушение их третичной структуры) становятся объектом атаки иммунных клеток, формирования аутоантител и иммунных комплексов [103–105].

Заключение первой части

Воспаление и боль – тесно взаимосвязанные процессы. Первичное разрушение ткани вызывает выброс особых субстанций – «свидетелей повреждения» DAMP (HSP, HMGB1, S100, АТФ, ДНК, РНК, гликопротеидов, фибриногена и др.), стимулирующих специальные рецепторы (PRR) резидентных макрофагов (TLR и NLR). Активация этих рецепторов через систему «сигнальных путей» (NF-κB, p38 МАПК, STAT и др.) запускает работу генов, ответственных за экспрессию м-РНК провоспалительных цитокинов, таких как ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6, ИФНγ. Разворачивается «воспалительный каскад» – цитокины и факторы хемотаксиса, синтезируемые макрофагами, привлекают к области повреждения и способствуют дифференцировке и активации новых клеток «воспалительного ответа» (М1, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, базофилы, тучные клетки). Ответом на первичное повреждение становится синтез провоспалительных медиаторов, таких как ПГЕ2, ЛТЕ В4, NO, КГСП, субстанция Р, глутамат, ФРН. Они, в свою очередь, вызывают сенситизацию периферических болевых рецепторов и нейронов ноцицептивной системы, что резко повышает их возбудимость и способствует хронизации боли. Молекулярной основой феномена периферической и центральной сенситизации является активация особых потенциал-зависимых (таких как TRPV1), пуринергических и глутаматных (NMDA) рецепторов на мембране нейронов.

Прозрачность

Обзор выполнен без спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна обзора и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al Maini M, Adelowo F, Al Saleh J, et al. The global challenges and opportunities in the practice of rheumatology: white paper by the World Forum on Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Clin Rheumatol*. 2015 May;34(5):819-29. doi: 10.1007/s10067-014-2841-6. Epub 2014 Dec 14.
2. Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015 Nov 28;386(10009):2145-91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61340-X. Epub 2015 Aug 28.
3. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;52(2):120-4 [Balabanova RM, Erdes SF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124

4. Yaksh TL, Woller SA, Ramachandran R, Sorkin LS. The search for novel analgesics: targets and mechanisms. F1000Prime Rep. 2015 May 26;7:56. doi: 10.12703/P7-56. eCollection 2015.
5. Paladini A, Fusco M, Coaccioli S, et al. Chronic pain in the elderly: The case for new therapeutic strategies. P*ain Physician*. 2015 Sep-Oct;18(5):E863-76.
6. Schaible HG, Ebersberger A, Natura G. Update on peripheral mechanisms of pain: beyond prostaglandins and cytokines. *Arthritis Res Ther.* 2011 Apr 28;13(2):210. doi: 10.1186/ar3305
7. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. 2015 Feb 26;160(5):816-27. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.010
8. Гусев ЕЮ, Черешнев ВА. Эволюция воспаления. Цитокины и воспаление. 2012;11(4):5-13 [Gusev EYu, Chereshnev VA. Evolution of inflammation. *Tsitokiny i Vospalenie*. 2012;11(4):5-13 (In Russ.)].
9. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):428-35. doi: 10.1038/nature07201
10. Loeser RF. Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Aug;17(8):971-9. doi: 10.1016/j.joca.2009.03.002. Epub 2009 Mar 12.
11. Fahy N, Farrell E, Ritter T, et al. Immune modulation to improve tissue engineering outcomes for cartilage repair in the osteoarthritic joint. *Tissue Eng Part B Rev.* 2015 Feb;21(1):55-66. doi: 10.1089/ten.TEB.2014.0098. Epub 2014 Aug 4.
12. Frangogiannis NG. Inflammation in cardiac injury, repair and regeneration. *Curr Opin Cardiol.* 2015 May;30(3):240-5. doi: 10.1097/HCO.0000000000000158
13. Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol.* 2015 Aug;173(2):370-8. doi: 10.1111/bjd.13954. Epub 2015 Jul 14.
14. Scrivo R, Vasile M, Bartosiewicz I, Valesini G. Inflammation as «common soil» of the multifactorial diseases. *Autoimmun Rev.* 2011 May;10(7):369-74. doi: 10.1016/j.autrev.2010.12.006. Epub 2010 Dec 30.
15. Mullen LM, Chamberlain G, Sacre S. Pattern recognition receptors as potential therapeutic targets in inflammatory rheumatic disease. *Arthritis Res Ther.* 2015 May 15;17:122. doi: 10.1186/s13075-015-0645-y
16. Dowling JK, Mansell A. Toll-like receptors: the swiss army knife of immunity and vaccine development. *Clin Transl Immunol.* 2016 May 20;5(5):e85. doi: 10.1038/cti.2016.22. eCollection 2016.
17. O'Neill LA, Golenbock D, Bowie AG. The history of Toll-like receptors – redefining innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:453-60. doi: 10.1038/nri3446
18. Martinon F, Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. *Trends Immunol.* 2005;26:447-54. doi: 10.1016/j.it.2005.06.004
19. Aggarwal BB. Nuclear factor-kappaB: the enemy within. *Cancer Cell.* 2004 Sep;6(3):203-8. doi: 10.1016/j.ccr.2004.09.003
20. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010;140:821-32. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.040
21. Baroja-Mazo A, Martin-Sanchez F, Gomez AI, et al. The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response. *Nat Immunol.* 2014;15:738-48. doi: 10.1038/ni.2919
22. Van de Sande MG, Baeten DL. Immunopathology of synovitis: from histology to molecular pathways. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):599-606. doi: 10.1093/rheumatology/kev330. Epub 2015 Sep 10.
23. Miller RE, Miller RJ, Malfait AM. Osteoarthritis joint pain: the cytokine connection. *Cytokine*. 2014 Dec;70(2):185-93. doi: 10.1016/j.cyto.2014.06.019. Epub 2014 Jul 24.
24. Новиков АА, Александрова ЕН, Диатроптова МА, Насонов ЕЛ. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2010;48(2):71-82 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Diatroptova MA, Nasonov EL. Role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):71-82. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1420
25. Laria A, Lurati A, Marrazza M, et al. The macrophages in rheumatic diseases. *J Inflamm Res.* 2016 Feb 9;9:1-11. doi: 10.2147/JIR.S82320. eCollection 2016.
26. Epelman S, Lavine KJ, Beaudin AE, et al. Embryonic and adult-derived resident cardiac macrophages are maintained through distinct mechanisms at steady state and during inflammation. *Immunity*. 2014;40:91-104. doi: 10.1016/j.immuni. 2013.11.019
27. Liu-Bryan R. Synovium and the innate inflammatory network in osteoarthritis progression. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 May;15(5):323. doi: 10.1007/s11926-013-0323-5
28. Mabey T, Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. *World J Orthop*. 2015 Jan 18;6(1):95-105. doi: 10.5312/wjo.v6.i1.95. eCollection 2015.
29. Smith MD, Triantafillou S, Parker A. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1997 Feb;24(2):365-71.
30. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, et al. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Sep;64(9):1263-7. Epub 2005 Feb 24.
31. Alvarez-Soria MA, Largo R, Santillana J, et al. Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. *Ann Rheum Dis*. 2006 Aug;65(8):998-1005. Epub 2006 Feb 13.
32. De Queiroz BZ, Pereira DS, Lopes RA, et al. Association between the plasma levels of mediators of inflammation with pain and disability in the elderly with acute low back pain: Data from the back complaints in the elders (BACE)-Brazil study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016 Feb;41(3):197-203. doi: 10.1097/BRS.0000000000001214
33. Weber KT, Satoh S, Alipui DO, et al. Exploratory study for identifying systemic biomarkers that correlate with pain response in patients with intervertebral disc disorders. *Immunol Res*. 2015 Dec;63(1-3):170-80. doi: 10.1007/s12026-015-8709-2
34. Igarashi A, Kikuchi S, Konno S, Olmarker K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Oct 1;29(19):2091-5. doi: 10.1097/01.brs.0000141265.55411.30
35. Genevay S, Finckh A, Payer M, et al. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in periradicular fat tissue in patients with radiculopathy from herniated disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Sep 1;33(19):2041-6. doi: 10.1097/BRS.0b013e318183bb86
36. Cuellar JM, Golish SR, Reuter MW, et al. Cytokine evaluation in individuals with low back pain using discographic lavage. *Spine J*. 2010 Mar;10(3):212-8. doi: 10.1016/j.spinee.2009.12.007
37. Mantyh PW. The neurobiology of skeletal pain. *Eur J Neurosci*. 2014 Feb;39(3):508-19. doi: 10.1111/ejn.12462
38. Swieboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann Agric Environ Med*. 2013;Spec no. 1:2-7.
39. Bardoni R, Takazawa T, Tong CK, et al. Pre- and postsynaptic inhibitory control in the spinal cord dorsal horn. *Ann N Y Acad Sci*. 2013 Mar;1279:90-6. doi: 10.1111/nyas.12056
40. Mendell LM. Constructing and deconstructing the gate theory of pain. *Pain*. 2014 Feb;155(2):210-6. doi: 10.1016/j.pain.2013.12.010. Epub 2013 Dec 12.
41. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med*. 2010 Nov;16(11):1248-57. doi: 10.1038/nm.2235. Epub 2010 Oct 14.
42. Zhang RX, Ren K, Dubner R. Osteoarthritis pain mechanisms: basic studies in animal models. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Sep;21(9):1308-15. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.013
43. Lee AS, Ellman MB, Yan D, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. *Gene*. 2013 Sep 25;527(2):440-7. doi: 10.1016/j.gene.2013.05.069. Epub 2013 Jul 2.

44. Hofman Z, de Maat S, Hack CE, Maas C. Bradykinin: inflammatory product of the coagulation system. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Apr 28. [Epub ahead of print].
45. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway. *Adv Immunol*. 2014;121:41-89. doi: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00002-7
46. Rosa AC, Fantozzi R. The role of histamine in neurogenic inflammation. *Br J Pharmacol*. 2013 Sep;170(1):38-45. doi: 10.1111/bph.12266
47. Liu T, Ji RR. New insights into the mechanisms of itch: are pain and itch controlled by distinct mechanisms? *Pflugers Arch*. 2013 Dec;465(12):1671-85. doi: 10.1007/s00424-013-1284-2. Epub 2013 May 1.
48. Garcia-Recio S, Gascon P. Biological and pharmacological aspects of the NK1-receptor. *Biomed Res Int*. 2015;2015:495704. doi: 10.1155/2015/495704. Epub 2015 Sep 3.
49. O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, et al. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol*. 2004;201(2):167-80. doi: 10.1002/jcp.20061
50. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55:533-52. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701. Epub 2014 Oct 8.
51. Lewin GR, Nykjaer A. Pro-neurotrophins, sortilin, and nociception. *Eur J Neurosci*. 2014 Feb;39(3):363-74. doi: 10.1111/ejn.12466
52. Deval E, Gasull X, NoCl J, et al. Acid-sensing ion channels (ASICs): pharmacology and implication in pain. *Pharmacol Ther*. 2010 Dec;128(3):549-58. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.08.006. Epub 2010 Aug 31.
53. Petho G, Reeh PW. Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors. *Physiol Rev*. 2012 Oct;92(4):1699-775. doi: 10.1152/physrev.00048.2010
54. Lee Y, Lee CH, Oh U. Painful channels in sensory neurons. *Mol Cells*. 2005 Dec 31;20(3):315-24.
55. Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:487-517. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.487
56. Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, Dolphin AC. The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential. *Pharmacol Rev*. 2015 Oct;67(4):821-70. doi: 10.1124/pr.114.009654
57. Namer B, Schick M, Kleggetveit IP, et al. Differential sensitization of silent nociceptors to low pH stimulation by prostaglandin E2 in human volunteers. *Eur J Pain*. 2015 Feb;19(2):159-66. doi: 10.1002/ejp.532. Epub 2014 May 30.
58. Hirth M, Rukwied R, Gromann A, et al. Nerve growth factor induces sensitization of nociceptors without evidence for increased intraepidermal nerve fiber density. *Pain*. 2013 Nov;154(11):2500-11. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.036. Epub 2013 Jul 26.
59. Schaible HG. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):470. doi: 10.1186/s13075-014-0470-8
60. Gamper N, Ooi L. Redox and nitric oxide-mediated regulation of sensory neuron ion channel function. *Antioxid Redox Signal*. 2015 Feb 20;22(6):486-504. doi: 10.1089/ars.2014.5884. Epub 2014 Apr 15.
61. Sokolove J, Pisetsky D. Bone loss, pain and inflammation: three faces of ACPA in RA pathogenesis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):637-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208308. Epub 2016 Jan 14.
62. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov*. 2014 Jul;13(7):533-48. doi: 10.1038/nrd4334. Epub 2014 Jun 20.
63. Goebel A. Autoantibody pain. *Autoimmun Rev*. 2016 Jun;15(6):552-7. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.011. Epub 2016 Feb 12.
64. Walsh DA, McWilliams DF. Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:581-92; published online 27 May 2014. doi: 10.1038/nrrheum.2014.64
65. Bianchi M, Martucci C, Ferrario P, et al. Increased tumor necrosis factor- and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: The effects of analgesic drugs. *Anesth Analg*. 2007;104:949-54. doi: 10.1213/01.ane.0000258060.89380.27
66. Dong L, Smith JR, Winkelstein BA. Ketorolac reduces spinal astrocytic activation and PAR1 expression associated with attenuation of pain after facet joint injury. *J Neurotrauma*. 2013 May 15;30(10):818-25. doi: 10.1089/neu.2012.2600. Epub 2013 May 6.
67. Jain NK, Ishikawa TO, Spigelman I, Herschman HR. COX-2 expression and function in the hyperalgesic response to paw inflammation in mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008 Dec;79(6):183-90. doi: 10.1016/j.plefa.2008.08.001. Epub 2008 Oct 1.
68. Harney DF, Dooley M, Harhen B, et al. Nimesulide 90 mg orally twice daily does not influence postoperative morphine requirements after major chest surgery. *Anesth Analg*. 2008 Jan;106(1):294-300, table of contents. doi: 10.1213/01.ane.0000289528.87796.0b
69. Buvanendran A, Kroin JS, Berger RA, et al. Upregulation of prostaglandin E2 and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans. *Anesthesiology*. 2006 Mar;104(3):403-10. doi: 10.1097/00000542-200603000-00005
70. Piirainen A, Kokki M, Hautajärvi H, et al. The cerebrospinal fluid distribution of postoperatively administred dexketoprofen and etoricoxib and their effect on pain and inflammatory markers in patients undergoing hip arthroplasty. *Clin Drug Investig*. 2016 Jul;36(7):545-55. doi: 10.1007/s40261-016-0400-4
71. Carlton SM. Nociceptive primary afferents: they have a mind of their own. *J Physiol*. 2014 Aug 15;592(16):3403-11. doi: 10.1113/jphysiol.2013.269654. Epub 2014 May 30.
72. Kuan YH, Shyu BC. Nociceptive transmission and modulation via P2X receptors in central pain syndrome. *Mol Brain*. 2016 May 26;9(1):58. doi: 10.1186/s13041-016-0240-4
73. Magni G, Ceruti S. The purinergic system and glial cells: emerging costars in nociception. *Biomed Res Int*. 2014;2014:495789. doi: 10.1155/2014/495789. Epub 2014 Sep 3.
74. Santangelo RM, Acker TM, Zimmerman SS, et al. Novel NMDA receptor modulators: an update. *Expert Opin Ther Pat*. 2012 Nov;22(11):1337-52. doi: 10.1517/13543776.2012.728587. Epub 2012 Sep 26.
75. Paoletti P. Molecular basis of NMDA receptor functional diversity. *Eur J Neurosci*. 2011 Apr;33(8):1351-65. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07628.x. Epub 2011 Mar 14.
76. Sugimoto MA, Sousa LP, Pinho V, et al. Resolution of inflammation: What controls its onset? *Front Immunol*. 2016 Apr 26;7:160. doi: 10.3389/fimmu.2016.00160. eCollection 2016.
77. Freire MO, van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontol* 2000. 2013 Oct;63(1):149-64. doi: 10.1111/prd.12034
78. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430-7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):430-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
79. Laskin DL. Macrophages and inflammatory mediators in chemical toxicity: a battle of forces. *Chem Res Toxicol*. 2009 Aug;22(8):1376-85. doi: 10.1021/tx900086v
80. Braga TT, Agudelo JS, Camara NO. Macrophages during the fibrotic process: M2 as friend and foe. *Front Immunol*. 2015 Nov 25;6:602. doi: 10.3389/fimmu. 2015.00602. eCollection 2015.

81. Fullerton JN, Gilroy DW. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Mar 29. doi: 10.1038/nrd.2016.39. [Epub ahead of print].
82. Lim JY, Park CK, Hwang SW. Biological roles of resolvins and related substances in the resolution of pain. *Biomed Res Int.* 2015;2015:830930. doi: 10.1155/2015/830930. Epub 2015 Aug 3.
83. Serhan CN, Chiang N, Dalli J, Levy BD. Lipid mediators in the resolution of inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Oct 30;7(2):a016311. doi: 10.1101/cshperspect.a016311
84. Straub RH, Wolff C, Fassold A, et al. Antiinflammatory role of endomorphins in osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and adjuvant-induced polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb;58(2):456-66. doi: 10.1002/art.23206
85. Lowin T, Straub RH. Cannabinoid-based drugs targeting CB1 and TRPV1, the sympathetic nervous system, and arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015 Sep 6;17:226. doi: 10.1186/s13075-015-0743-x
86. Richardson D, Pearson RG, Kurian N, et al. Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R43. doi: 10.1186/ar2401. Epub 2008 Apr 16.
87. Holmdahl R, Malmström V, Burkhardt H. Autoimmune priming, tissue attack and chronic inflammation – the three stages of rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2014 Jun;44(6):1593-9. doi: 10.1002/eji.201444486. Epub 2014 May 3.
88. Chimenti MS, Triggianese P, Conigliaro P, et al. The interplay between inflammation and metabolism in rheumatoid arthritis. *Cell Death Dis.* 2015 Sep 17;6:e1887. doi: 10.1038/cddis.2015.246
89. Greene MA, Loeser RF. Aging-related inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1966-71. doi: 10.1016/j.joca.2015.01.008
90. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*. 2012 Aug;51(2):249-57. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.012. Epub 2012 Feb 22.
91. Кондратьева ЛВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Роль жировой ткни при ревматоидном артрите. Клиническая медицина. 2014;(6):62-7 [Kondrat'eva LV, Gorbunova YuN, Popkova TV, Nasonov EL. The role of adipose tissue in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;(6):62-7 (In Russ.)].
92. Wolk R, Bertolet M, Singh P, et al. Prognostic value of adipokines in predicting cardiovascular outcome: Explaining the obesity paradox. *Mayo Clin Proc.* 2016 Jun 9. pii: S0025-6196(16)30109-4. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.03.020 [Epub ahead of print].
93. Scotece M, Conde J, Lopez V, et al. Adiponectin and leptin: new targets in inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014 Jan;114(1):97-102. doi: 10.1111/bcpt.12109. Epub 2013 Jul 26.
94. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, et al. Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016 Apr 13;7:30. doi: 10.3389/fendo.2016.00030. eCollection 2016.
95. Stefano GB, Kream RM. Hypoxia defined as a common culprit/initiation factor in mitochondrial-mediated proinflammatory processes. *Med Sci Monit.* 2015 May 22;21:1478-84. doi: 10.12659/MSM.894437
96. Boutens L, Stienstra R. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. *Diabetologia*. 2016 May;59(5):879-94. doi: 10.1007/s00125-016-3904-9. Epub 2016 Mar 3.
97. Krinninger P, Ensenauer R, Ehlers K, et al. Peripheral monocytes of obese women display increased chemokine receptor expression and migration capacity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:2500-9. doi: 10.1210/jc.2013-2611
98. De Rekeneire N, Peila R, Ding J, et al. Diabetes, hyperglycemia, and inflammation in older individuals: the health, aging and body composition study. *Diabetes Care.* 2006;29:1902-8. doi: 10.2337/dc05-2327
99. Fuentes-Antras J, Ioan AM, Tunon J, et al. Activation of toll-like receptors and inflammasome complexes in the diabetic cardiomyopathy-associated inflammation. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:847827. doi: 10.1155/2014/847827. Epub 2014 Mar 12.
100. Ott C, Jacobs K, Haucke E, et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol.* 2014 Jan 9;2:411-29. doi: 10.1016/j.redox.2013.12.016. eCollection 2014.
101. Kayama Y, Raaz U, Jagger A, et al. Diabetic cardiovascular disease induced by oxidative stress. *Int J Mol Sci.* 2015 Oct 23;16(10):25234-63. doi: 10.3390/ijms161025234
102. Sandireddy R, Yerra VG, Areti A, et al. Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: futuristic strategies based on these targets. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:674987. doi: 10.1155/2014/674987. Epub 2014 Apr 30.
103. Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging Dis.* 2015 Mar 10;6(2):109-20. doi: 10.14336/AD.2014.0305. eCollection 2015.
104. Park MH, Kim DH, Lee EK, et al. Age-related inflammation and insulin resistance: a review of their intricate interdependency. *Arch Pharm Res.* 2014 Dec;37(12):1507-14. doi: 10.1007/s12272-014-0474-6. Epub 2014 Sep 20.
105. Kolovou GD, Kolovou V, Mavrogeni S. We are ageing. *Biomed Res Int.* 2014;2014:808307. doi: 10.1155/2014/808307. Epub 2014 Jun 22.

Риск падений у больных ревматоидным артритом

Торопцова Н.В., Феклистов А.Ю.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова; **torop@irramn.ru**

Contact: Natalia Toroptsova; **torop@irramn.ru**

Поступила 23.05.16

В статье обсуждаются материалы работ по изучению падений как независимого фактора риска переломов у больных ревматоидным артритом (РА). Представлены данные о частоте, а также возможных факторах риска падений у этой категории больных. Распространенность падений в разных странах, по полученным данным, варьирует от 10 до 50%, что может быть связано с различиями в методах сбора информации, а связь изучавшихся факторов с риском падений у больных РА пока однозначно не доказана, и требуется проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; падения; факторы риска; частота падений.
Для ссылки: Торопцова НВ, Феклистов АЮ. Риск падений у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):705-711.

THE RISK OF FALLS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Toroptsova N.V., Feklistov A.Yu.

The paper discusses the materials of investigations dealing with falls as an independent risk factor for fractures in patients with rheumatoid arthritis (RA). It gives data on the incidence and possible risk factors of falls in this category of patients. According to the data obtained, the prevalence of falls in different countries varies from 10 to 50%, which may be related to differences in the methods of collecting information, and the relationship of the investigated factors with the risk of falls in patients with RA is uniquely unproven and calls for further investigations.

Key words: rheumatoid arthritis; falls; risk factors; frequency of falls.
For reference: Toroptsova NV, Feklistov AYu. The risk of falls in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):705-711 (In Russ.).
doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-705-711

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее распространенное аутоиммунное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным поражением внутренних органов. В мире РА страдают от 0,5 до 1,0% людей, а эпидемиологическое исследование, проведенное на популяционной выборке взрослых жителей России, показало, что распространенность его составляет 0,61% [1]. К числу наиболее частых и социально значимых осложнений РА относится вторичный остеопороз (ОП), развивающийся вследствие нарушений в системе иммунитета и прогрессирования хронического воспаления, а также в результате снижения физической активности. Кроме того, для лечения РА применяются лекарственные препараты, влияющие на метаболизм костной ткани и состояние мышц, что может способствовать падениям и переломам. Переломы различных локализаций у больных РА возникают в 1,5–2 раза чаще, чем в популяции [2–4]. Среди основных причин переломов у больных РА наиболее значимыми являются снижение минеральной плотности кости (МПК), прием глюкокортикоидов (ГК), наступление менопаузы у женщин, низкий индекс массы тела (ИМТ).

Падения – независимый фактор риска (ФР) переломов. Они широко распространены в популяции, особенно среди пожилых лиц, при этом в 40–60% случаев они ведут к травмам разной степени выраженности и примерно в 5% – к переломам, причем у половины из этих пациентов возникает перелом проксимального отдела бедра. В пожилом возрасте риск падений увеличен у людей со сниженной физической активностью, немощностью, нарушением зрения и сна, снижением клиренса креатинина <60 мл/мин, наличием вестибулярных расстройств, деменции, использованием медикаментов, влияющих на неврологический статус [5]. Однако пациенты с РА, возможно, имеют больший риск падений, чем лица без РА, за счет таких характерных для РА проявлений, как боль, припухлость и деформация суставов, а также амиотрофии и миопатии околосуставных мышц, ведущих к снижению физической активности, нарушениям походки и балансировки тела. Риск перелома бедра в результате падения у больных РА более чем в 3 раза превышает таковой в популяции, что может быть связано со снижением МПК, вызванным этим заболеванием [6].

Падения у больных РА изучались в нескольких исследованиях [7–19] (см. таблицу), как одномоментных, так и проспективных, при этом число больных в них варьировало от 43 [7] до 4996 [8]. Два исследования включали только женщин, в то время как остальные – лиц обоего пола, средний возраст участников колебался от 54 [9] до 73 лет [14]. Частота падений оценивалась в них как доля (%) больных, упавших в период

Характеристика исследований, посвященных изучению падений у больных РА

Исследования	Страна	Число участников (мужчины : женщины)	Возраст, годы, M±σ	Методы получения данных о падениях	Дизайн исследования	Частота падений
H. Kaz Kaz и соавт. [14]	Великобритания	103 пациента, 203 – контроль (Ж)	Пациенты – 73±6 Контроль – 74±6	Анкетирование о наличии падений за предшествующие 12 мес	«Случай–контроль»	Падения в анамнезе: 54% – больные РА 44% – контроль
B. Duyur Cakit и соавт. [16]	Турция	84 пациента, 44 – контроль (Ж)	Пациенты – 56±9 Контроль – 54±5,2	Анкетирование о наличии падений за предшествующие 12 мес (больные РА)	« «	Падения в анамнезе у больных РА: 14,3% больных ⩾1 раза
C. Böhler и соавт. [19]	Австрия	78 (М : Ж – 12 : 66)	59±14	Анкетирование о наличии падений за предшествующие 12 мес	Одномоментное	Падения в анамнезе: 26,9% больных ⩾1 раза; 16,7% больных ⩾2 раз
T. Furuya и соавт. [8]	Япония	4996 (М : Ж – 765 : 4231)	Медиана 60	Анкетирование о наличии падений за предшествующие 6 мес	«	Падения в анамнезе: 10,1% больных ⩾1 раза, 2,2% больных ⩾2 раз М: 8,0% больных ⩾1 раза, 1,3% больных ⩾2 раз Ж: 10,5% больных ⩾1 раза, 2,4% больных ⩾2 раз
C. Armstrong и соавт. [18]	Великобритания	253 (М : Ж – 72 : 181)	62±11	Анкетирование о наличии падений за предшествующие 12 мес	«	Падения в анамнезе: 52% больных ⩾1 раза; 33% больных ⩾2 раз М: 26% Ж: 36%
M. Jamison и соавт. [9]	США	128 (М : Ж – 22 : 106)	54±9	То же	«	Падения в анамнезе: 35,2% больных ⩾1 раза. Из них: 53,3% – 1 падение, 33,4% – >1 падений, 13,3% – не указали количество падений
K. Fessel и M. Nevitt [10]	США	570 (М : Ж – 138 : 432)	65±9	« «	«	Падения в анамнезе: 30,9% больных ⩾1 раза, 15,5% больных ⩾2 раз
W. Marques и соавт. [7]	Бразилия	43 (М : Ж – 6:37)	59±9	« «	«	Падения в анамнезе: 30,2% больных ⩾1 раза
M. Hayashibara и соавт. [11]	Япония	80 (Ж)	65,2±7	Фиксирование пациентами падений в «календарях падений» с последующим сбором данных при ежемесячных звонках пациентам в течение 12 мес	Проспективное	Падения в течение 12 мес наблюдения: 50% больных ⩾1 раза
E. Stanmor и соавт. [13]	Великобритания	559 (М : Ж – 173 : 386)	М 62±11 Ж 62±14	Анкетирование о наличии падений в предшествующие 12 мес Фиксирование пациентами падений в «календарях падений» с последующим сбором данных при ежемесячных звонках пациентам в течение 12 мес	«	Падения в анамнезе: 43% больных ⩾1 раза 22% больных ⩾2 раз Падения в течение 12 месяцев наблюдения: 36,4% больных ⩾1 раза, 18,9% больных ⩾2 раз Частота падений – 1,11 падения на человека в год
E. Smulders и соавт. [17]	Нидерланды	84 (М : Ж – 25 : 59)	59±12	Использование ежемесячных регистрационных карт в течение 12 мес	«	Падения в течение 12 мес наблюдения: 42% больных ⩾1 раза Частота падений – 0,82 падения на человека в год

6–12 мес до анкетирования в одномоментных и в течение 12-месячного периода наблюдения – в проспективных исследованиях.

Частота падений в анамнезе в работах с ретроспективными данными варьировала от 10 до 43%, в проспективных исследованиях – от 35 до 50%. Данные о частоте неоднократных падений также имели достаточно большой разброс – от 2,2% [8] до 16,4% [9]. Методология сбора данных в этих исследованиях различалась: в одних использовались анкеты для заполнения участником, в других – телефонный опрос, в третьих – специальные опросники для интервью, в четвертых – регистрационные карты или календари для фиксации произошедших падений. Более низкие показатели частоты падений при ретроспективном сборе информации могли быть связаны с тем, что больные не всегда вспоминали о падениях, если те не приводили к перелому или обращению к врачу по поводу другого вида травмы (на-

пример, ушиб, гематома и т. д.). Кроме того, оставались не известными причины падений и условия, при которых они произошли, в предшествующем обследованию году. С другой стороны, часть исследований проводилась с использованием почтовых приглашений для участия в опросе, и, возможно, в нем согласились участвовать только те, кто недавно падал, что также могло повлиять на результаты работ. В одних исследованиях не указывалось, что авторы понимают под термином «падение», в других – определения этого понятия разнились. В настоящее время под термином «падение» понимают «неожиданное событие, при котором человек оказывается на земле, полу или другом более низком уровне» [12]. Данная дефиниция использовалась только в одном исследовании [13].

Два исследования проводились по принципу «случай–контроль», но только в работе H. Kaz Kaz и соавт. [14] сравнивалась частота падений между группой женщин с РА и контрольной группой без РА. Было обнаружено, что 54% опрошенных больных РА падали в течение года, предшествующего анкетированию, однако число падавших лиц с РА хотя и было несколько выше, но достоверно не отличалось от такового в контрольной группе без РА (44%; $p>0,05$); это может быть связано с тем, что в данное исследование были включены люди в возрасте 65–87 лет (средний возраст – 73 и 74 года соответственно), когда падения встречаются чаще и в общей популяции вследствие естественных процессов старения организма.

ФР падений изучались во всех работах, при этом мультивариантный регрессионный анализ для идентификации факторов, связанных с падениями, был проведен в четырех одномоментных исследованиях, для выявления предикторов падений – в трех проспективных исследованиях. В исследовании «случай–контроль» анализировались потенциальные ФР падений с использованием пошаговой линейной регрессии.

Большинство авторов оценивали возраст как ФР падений и не обнаружили значимой ассоциации между ним и частотой падений. Лишь в одной работе было продемонстрировано повышение частоты падений с увеличением возраста больного: риск падений у лиц старше 65 лет был в 1,9 раза ($p=0,027$) для мужчин и 1,62 раза ($p<0,001$) для женщин выше, чем у более молодых пациентов, а в возрасте старше 75 лет – в 3,95 ($p=0,024$) и 3,54 раза ($p<0,001$) соответственно [15].

Во многих исследованиях не было выявлено связи риска падений с полом больного. Однако в одной работе сообщалось, что у женщин неоднократные падения в анамнезе встречались в 1,35 раза чаще, чем у мужчин ($p=0,033$) [15].

В пяти исследованиях оценивалась корреляция между длительностью РА и падениями, однако связи между ними не обнаружили. В то же время K. Yamagiwa и соавт. [15] сообщают, что больные РА с падениями ($\geqslant 1$) в анамнезе имели достоверно большую длительность заболевания, чем лица без падений.

Во всех работах в той или иной степени изучалась ассоциация между активностью РА и риском падений: в шести – с оценкой функционального статуса по HAQ, в четырех – с числом болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, в трех – с СОЭ, интенсивностью боли, DAS28.

Ассоциация между падениями и ЧПС была выявлена в двух исследованиях (одномоментном и небольшом проспективном) [8, 11], в то же время в более крупном проспективном исследовании такой связи обнаружено не было [13]. Аналогичные данные получены и по ЧБС: в одном исследовании была подтверждена связь с падениями [8], в то время как в двух других такой ассоциации авторы не выявили [11, 13]. При анализе связи между общим суставным счетом (ЧБС+ЧПС) и падениями ассоциаций также обнаружено не было. В то же время в исследовании E.K. Stanmore и соавт. [13] показано, что наличие болезненных и/или припухших суставов нижних конечностей увеличивало риск падений в два раза.

В работе T. Furuya и соавт. [8] повышение СОЭ ассоциировалось с риском неоднократных падений, а в других исследованиях такой связи выявлено не было ни для СОЭ, ни для уровня С-реактивного белка (СРБ) [11, 16]. Также не было выявлено связи падений с уровнем ревматоидного фактора (РФ) [8] и продолжительностью утренней скованности [9].

Интенсивность боли ассоциировалась с падениями, но не была предиктором будущих падений в одном из проспективных исследовании [13], в то время как другая работа показала, что риск падений повышался в 4,8 раза с увеличением интенсивности боли [17]. Еще в двух одномоментных исследованиях с анализом ретроспективных данных не выявлено ассоциаций между болью и падениями. Следует отметить, что ни в одной из статей не сообщалось о локализации боли и ее характере.

При анализе связи падений с функциональным статусом, который оценивался по HAQ, в двух исследованиях выявлена положительная корреляция между ними, в то время как в четырех других исследованиях такой ассоциации не отмечалось. При анализе связи между падениями и отдельными доменами анкеты HAQ ассоциации с падениями в анамнезе были выявлены только для доменов «вставание» и «прогулки» [18].

Обнаружена связь между падениями в анамнезе и активностью болезни, которая оценивалась с помощью индекса DAS28, но его высокие значения не были предиктором последующих падений в ходе проспективного исследования E.K. Stanmore и соавт. [13]. В работах японских авторов ассоциаций между DAS28 и падениями не наблюдалось [8, 11].

T. Furuya и соавт. [8] продемонстрировали, что больные РА, падавшие хоть один раз за предшествующие 6 мес, имели более высокий ИМТ, чем пациенты без падений за этот же период. В то же время в другом исследовании, также проведенном в Японии, не было выявлено такой ассоциации в ходе проспективного 12-месячного наблюдения за женщинами, страдающими РА [11].

Влияние коморбидных состояний на риск падений также оценивалось в нескольких исследованиях. M. Jamison и соавт. [9] в исследовании «случай–контроль» показали, что риск падений увеличивался в 2,2 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–4,1; $p<0,05$] раза с каждым дополнительным сопутствующим заболеванием. Но в трех проспективных исследованиях такой ассоциации не выявлено [11, 13, 17].

Общая оценка состояния здоровья пациентом по визуальной аналоговой шкале коррелировала с падениями в одном из одномоментных исследований [8]. E.K. Stanmore и соавт. [13] обнаружили достоверную

связь между падениями, зарегистрированными в ходе 12-месячного проспективного исследования, и падениями в анамнезе, травмами от предыдущих падений, наличием перелома в предшествующем году, головокружением и усталостью. Усталость и падения в анамнезе (одиночные или множественные) были независимыми предикторами будущих падений. Эти данные согласуются с результатами более раннего исследования, в котором также было показано, что риск падений в следующем году был в 10 раз выше у больных РА с предшествующими падениями [17].

В нескольких работах проводилась оценка связи между страхом упасть у больных РА и произошедшими падениями. В двух исследованиях не было выявлено ассоциации между ними [16, 17]; E.K. Stanmore и соавт. [13] обнаружили связь между этими показателями, однако при проведении мультивариантного регрессионного анализа наличие у пациентов страха падений не являлось прогностическим фактором для будущих падений.

РА – заболевание, сопровождающееся болевой симптоматикой, скованностью, метаболическими нарушениями, приводящими к потере мышечной массы и силы, что в конечном итоге ведет к снижению физической активности, при этом сама низкая физическая активность может выступать в качестве дополнительного ФР потери мышечной массы. Согласно рабочей классификации саркопения определяется как синдром, характеризующийся тремя основными проявлениями: 1) прогрессирующей генерализованной потерей мышечной массы; 2) снижением мышечной силы; 3) функциональными нарушениями мышц. Диагноз саркопении устанавливается при наличии первого и одного из двух других критериев [20]. Саркопения – синдром, преимущественно встречающийся в старших возрастных группах, однако в ряде случаев он может наблюдаться и в молодом возрасте. В соответствии с предложенной классификацией выделяют первичную, связанную с возрастом, и вторичную саркопению, возникающую на фоне недостаточной физической нагрузки, нарушения питания, приема некоторых лекарственных препаратов и сопутствующих заболеваний. Немаловажное значение в настоящее время придается снижению массы и силы скелетных мышц, возникающему вследствие процессов воспаления и приема ГК и обусловливающему более высокий риск падений и переломов у больных РА [21]. В отдельных работах у больных РА были показаны достоверные ассоциации снижения мышечной массы и силы с низкой физической активностью, обусловленной функциональными нарушениями [22–24], высоким уровнем СРБ, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α (ФНОα), инсулиноподобного фактора роста I [25–27], низкими показателями МПК [28], низким уровнем 25(OH) витамина D в сыворотке крови и высоким уровнем паратгормона [29].

Кроме саркопении, у больных РА встречается так называемое саркопеническое ожирение (sarcopenic overfat), представляющее собой комбинацию потери мышечной и увеличения жировой ткани в их крайнем проявлении. При этом термин «overfat» был принят для обозначения избыточной массы жира, определяемой с помощью аппарата DXA с использованием критериев, предложенных M. Cesari и соавт. [30], с применением возраст-, пол- и раса-специфических точек разделения для процента жировой ткани, полученных на большой когорте здоровых взрослых [31]. По данным J. Giles и соавт. [22], у женщин, больных РА, с нормальным ИМТ достоверно чаще встречаются патологические фенотипы состава тела (саркопения, избыточная масса жира и саркопеническое ожирение), чем у лиц в контрольной группе без РА. ФР наличия патологического фенотипа у больных РА являются: серопозитивность по РФ, повышенный уровень СРБ, большее число деформированных суставов, более выраженные функциональные нарушения по HAQ.

Для оценки мышечной массы в настоящее время используется несколько методов: компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), биоимпедансный анализ, антропометрия, двойная рентгеновская абсорбциометрия (ДРА).

КТ и МРТ являются «золотым стандартом» исследования состава тела, поскольку позволяют четко разделить мышечную и жировую ткань, а также подкожный и висцеральный жир. Однако их применение ограничено клиническими исследованиями из-за высокой стоимости этих процедур и большой лучевой нагрузки при КТ.

Биоимпедансный анализ состава тела основан на различной электрической проводимости жировой и безжировой (так называемой тощей) ткани. Данный метод достаточно прост, однако очень чувствителен к гидратации тканей. Кроме того, отношение мышечной массы к общей массе тела может существенно меняться в зависимости от телосложения, пола и возраста пациента.

Антропометрия, заключающаяся в измерении окружности плеча и голени, является очень дешевым методом, однако при ее использовании нельзя отделить мышечную массу от жировой.

В последние годы для оценки состава тела активно используется ДРА, так как она позволяет не только оценивать МПК, но и выделять мягкие ткани и в дальнейшем отдельно оценивать жировую (ЖМ) и «тощую» массу (ТМ) как всего тела, так и отдельных его частей [32–35]. ДРА обладает высокой точностью измерения и воспроизводимостью результатов. Следует помнить, что в ТМ туловища входит также масса паренхиматозных органов, в то время как ТМ конечностей в большей мере совпадает с их мышечной массой, так как помимо нее в общую ТМ входит еще и масса кожи, связочного аппарата и сосудистой системы. Индекс ТМ конечностей определяется как отношение ТМ мягких тканей конечностей к квадрату роста пациента. При снижении индекса ТМ на два стандартных отклонения по сравнению со здоровыми лицами молодого возраста соответствующего пола говорят о наличии саркопении [21].

По данным J.T. Giles и соавт. [22], частота саркопении у женщин с РА в 3 раза выше по сравнению с контролем без РА. Единичные исследования в России показали, что частота саркопении среди больных РА была почти в 2 раза выше, чем у больных остеоартрозом (91 и 50% соответственно), при этом ФР ее развития у больных РА был прием ГК. Относительный риск саркопении был в 2 раза выше среди лиц, принимавших ГК более 1 года [36]. По данным других исследователей, выявлено статистически значимое снижение индекса ТМ у больных РА по сравнению со здоровым контролем, при этом саркопению имели 25% женщин и 55% мужчин, больных РА, в то время как среди здоровых лиц – 8,7 и 0% соответственно [37]. Высокая частота саркопе-

нии, по-видимому, может обусловливать падения у больных РА, но это предположение требует подтверждения при проведении исследований «случай–контроль».

Снижение мышечной массы у больных РА может приводить к снижению мышечной силы и мышечных функций, что влечет за собой увеличение частоты падений у данной категории больных. Так, E.K. Stanmore и соавт. [13] оценили силу мышц нижних конечностей у больных РА с помощью теста подъема со стула (Chair Stand Test) и сделали заключение, что при отсутствии других ФР падений каждая дополнительная секунда, необходимая для выполнения теста, увеличивала риск падений на 2%. Другие авторы силу мышц нижних конечностей не оценивали. В то же время в нескольких работах изучались результаты различных тестов на равновесие у больных РА: время нахождения в положении стоя на двух ногах и в положении стоя на одной ноге [11], тест баланса Tinetti (ТБТ) и тест походки Tinetti (ТПТ) [16], скорость ходьбы и время ходьбы на расстояние 10 м [16], при этом ассоциации с падениями были выявлены только для первых двух тестов. Сумма баллов ТБТ и ТПТ являлась независимым ФР падений у больных РА. По данным А.А. Мурадянц и соавт. [37], у больных РА отмечалась положительная корреляция между силой сжатия кистей и индексом ТМ, однако влияние силы мышц на частоту падений авторы не анализировали.

Использование вспомогательных средств ходьбы не влияло на риск падений больных РА [11].

Влияние лекарственных препаратов на риск падений у пациентов с РА оценивалось в четырех исследованиях [8, 11, 13, 18]. E.K. Stanmore и соавт. [13] выявили ассоциацию приема ГК и психотропных препаратов с падениями: так, прием психотропных препаратов более чем в 2 раза увеличивал риск падений [отношение шансов (ОШ) – 2,4; 95% ДИ 1,5–3,7], а ГК – в 1,5 раза (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,0–1,24) при отсутствии других ФР. В других работах определена роль метотрексата, активных метаболитов витамина D_3 [8], антидепрессантов [18], антигипертензивных препаратов и диуретиков [11, 18]. Например, C. Armstrong и соавт. [18] сообщили, что пациенты, падавшие в предшествующем году, в 2 раза чаще принимали антидепрессанты, чем не падавшие больные (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,0–4,2). M. Hayashibara и соавт. [11] обнаружили, что пациенты, принимавшие антигипертензивные препараты, включая диуретики, имели риск падений в 9 раз выше, чем не принимавшие их (ОШ 9,2; 95% ДИ 1,9–45,4), в то время как в исследовании C. Armstrong и соавт. [18] эти данные не были подтверждены (ОШ 1,0; 95% ДИ 0,6–1,8).

Влияние приема метотрексата на риск неоднократных падений обнаружили T. Furuya и соавт. [8], которые показали его протективную роль (ОШ 0,5; 95% ДИ 0,4–0,8; p=0,0024) у больных РА.

В двух исследованиях была показана связь между числом принимаемых препаратов и падениями. В одном из них оценивались лекарственные препараты, которые потенциально могли быть причиной падений, в том числе антигипертезивные средства, диуретики, седативные и антидепрессанты. Авторы сделали вывод, что увеличение числа этих препаратов ассоциировалось со значительным повышением риска падений [18]. В другом исследовании в анализ включались все лекарственные препараты, которые получал больной РА на момент анкетирования, и было обнаружено, что увеличение числа принимаемых медикаментов до четырех и более увеличивало риск падений более чем в 2 раза [13].

Роль недостаточности витамина D в развитии падений была доказана в исследованиях, проведенных на пожилых лицах в различных популяциях [38–41], а прием витамина D в виде фармакологических добавок снижал риск падений [42]. Известно, что дефицит витамина D – достаточно распространенное явление среди больных РА. По данным отдельных исследований, частота сниженного содержания витамина D в сыворотке крови составляла от 35 до 91% (72% – дефицит, 19% – гиповитаминоз) [42–45]. По данным M. Rossini и соавт. [46], 52% обследованных больных РА имели дефицит витамина D, при этом 1/3 этих больных принимали препараты витамина D. В части представленных работ была показана связь между активностью РА и низким уровнем витамина D [44–46], а в других – такой ассоциации выявлено не было [43].

В Японии у больных РА частота дефицита витамина D составляла 71,8%, а выраженного дефицита (<10 нг/мл) – 11,5% [46]. K. Ochi и соавт. [47] изучали связь между падениями у пожилых (старше 65 лет) больных РА и уровнем витамина D в сыворотке крови. Выбор более старой популяции пациентов был связан с тем, что пожилые лица с РА имеют более высокий риск падений по сравнению с молодыми больными [15]. Не было выявлено статистически значимой ассоциации между уровнем витамина D и падениями в течение предшествующих 6 мес до анкетирования. Однако следует заметить, что анкетирование проходило в октябре-ноябре 2013 г., а сыворотка крови на витамин D была взята в апреле-мае 2013 г., таким образом, оцениваемый период приходился на апрель–сентябрь, когда естественная инсоляция максимальна, а следовательно, и уровень витамина D у пациентов мог быть более высоким, чем в апреле во время забора крови. Кроме того, часть пациентов могли принимать дополнительно препараты витамина D. Авторы не исключают и того факта, что у больных РА на риск падений, возможно, больше влияет наличие выраженных функциональных нарушений, связанных с поражением суставов, чем просто уровень витамина D.

В более ранней работе японских авторов было показано, что прием активных метаболитов витамина D_3 ассоциировался с более высокой частотой падений в анамнезе во всей группе больных РА (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,1–1,8; p=0,0016) и у больных, имевших неоднократные падения (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,0–2,7; p=0,035). Можно предположить, что этим пациентам после случившихся падений назначались активные метаболиты, поэтому они чаще сообщали об их приеме, чем больные РА без падений. Данная работа не позволяет сделать однозначный вывод о влиянии приема витамина D на риск падений у больных РА, так как не проводилось проспективного исследования, в котором бы анализировалось его действие на риск последующих падений [8].

Таким образом, в разных исследованиях частота падений у больных РА варьирует в широких пределах, что может быть связано как с различными методами сбора информации, так и с продолжительностью периода, за который она собиралась. Использование ретроспективных данных является проблематичным для оценки данного показателя, так как пациенты могли не помнить обо всех про-

изошедших падениях, особенно о тех, которые не привели к переломам или другим видам травм. Кроме того, возможно, что анкетированные люди относили падения, произошедшие намного раньше, на период времени, на который распространялся опрос. Для более достоверной регистрации падений больной должен вести дневник и ежемесячно сообщать о них исследователю.

Анализ литературы показал, что в настоящее время нет однозначного ответа не только о частоте падений, но и о ФР у больных РА. Влияние таких факторов, как возраст, пол, сопутствующие заболевания и т. д., на риск падений не нашли подтверждения во многих представленных работах. Для многочисленных факторов, обусловленных самим заболеванием, связь с риском падений у больных РА также не получила полного подтверждения, что требует проведения дальнейших проспективных исследований с целью разработки профилактических мероприятий, направленных на снижение риска переломов у этих пациентов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4-13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2008;46(4):4-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529
2. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3104-12. doi: 10.1002/art.22117
3. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:49-52. doi: 10.1136/ard.54.1.49
4. Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based-cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R154. doi: 10.1186/ar3107
5. Евстигнеева ЛП, Солодовников АГ, Ершова ОБ и др. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. 2-е изд. Москва; 2010 [Evstigneeva LP, Solodovnikov AG, Ershova OB, et al. *Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie* [Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment]. 2nd ed. Moscow; 2010].
6. Huusko T, Korpela M, Karppi P, et al. Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis in Central Finland. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:521-2. doi: 10.1136/ard.60.5.521
7. Marques WV, Cruz VA, Rego J, da Silva NA. The influence of physical function on the risk of falls among adults with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2014;54(5):404-8. doi: 10.1016/j.rbr.2014.03.019
8. Furuya T, Yamagiwa K, Ikai T, et al. Associated factors for falls and fear of falling in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2009;28:1325-30. doi: 10.1007/s10067-009-1229-5
9. Jamison M, Neuberger GB, Miller PA. Correlates of falls and fear of falling among adults with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2003;49:673-80. doi: 10.1002/art.11383
10. Fessel KD, Nevitt MC. Correlates of fear of falling and activity limitation among persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;10:222-8. doi: 10.1002/art.1790100403
11. Hayashibara M, Hagino H, Katagiri H, et al. Incidence and risk factors of falling in ambulatory patients with rheumatoid arthritis: a prospective 1-year study. *Osteoporos Int.* 2010;21:1825-33. doi: 10.1007/s00198-009-1150-4
12. Lamb SE, Jorstad-Stein EC, Hauer K, Becker C. Development of a common outcome data set for fall injury prevention trials: The Prevention of Falls Network Europe consensus. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1618-22. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53455.x
13. Stanmore EK, Oldham J, Skelton DA, et al. Risk factors for falls in adults with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Care Res.* 2013;65:1251-8. doi: 10.1002/acr.21987
14. Kaz Kaz H, Johnson D, Kerry S, et al. Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2004;43:1267-71. doi: 10.1093/rheumatology/keh304
15. Yamagiwa K, Iijima S, Furuya T, et al. Incidence of falls and fear of falling in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2011 Feb;21(1):51-6. doi: 10.1007/s10165-010-0351-1
16. Duyur Cakit B, Nacir B, Erdem HR, et al. Fear of falling, falls risk and disability in patients with rheumatoid arthritis. *Turk J Rheumatol.* 2011;26:217-25. doi: 10.5606/tjr.2011.034
17. Smulders E, Schreven C, Weerdesteyn V, et al. Fall incidence and fall risk factors in people with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1795-6. doi: 10.1136/ard.2009.109009
18. Armstrong C, Swarbrick CM, Pye SR, O'Neill TW. Occurrence and risk factors for falls in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1602-4. doi: 10.1136/ard.2004.031195
19. Böhler C, Radner H, Ernst M, et al. Rheumatoid arthritis and falls: the influence of disease activity. *Rheumatology.* 2012;51:2051-7. doi: 10.1093/rheumatology/kes198
20. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034
21. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, et al. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol.* 2004;159:413-21. doi: 10.1093/aje/kwh058
22. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res).* 2008;59(6):807-15. doi: 10.1002/art.23719
23. Roubenoff R, Walsmith J, Lundgren N, et al. Low physical activity reduces total energy expenditure in women with rheumatoid arthritis: implications for dietary intake recommendations. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(4):774-9.
24. Giles JT, Bartlett SJ, Andersen RE, et al. Association of body composition with disability in rheumatoid arthritis: impact of appendicular fat and lean tissue mass. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct 15;59(10):1407-15. doi: 10.1002/art.24109
25. Hamer M, Steptoe A. Prospective study of physical fitness, adiposity, and inflammatory markers in healthy middle-aged men and women. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jan;89(1):85-9. doi: 10.3945/ajcn.2008.26779
26. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med.* 2006 Jun;119(6):526.e9-17. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.10.049
27. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2002 May;57(5):M326-32. doi: 10.1093/gerona/57.5.M326

28. Silva RG, Pippa MG, Zerbin CA. Evaluation of body composition and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis. *Rev Assoc Med Bras*. 2007 Mar-Apr;53(2):135-41. doi: 10.1590/S0104-42302007000200018
29. Visser M, Deeg DJ, Lips P; Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5766-72. doi: 10.1210/jc.2003-030604
30. Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN, et al. Sarcopenia, obesity, and inflammation: results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:428-34.
31. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, et al. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:694-701.
32. Kim J, Wang ZM, Heymsfield SB, et al. Total-body skeletal muscle mass: estimation by new dual-energy X-ray absorbciometry method. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:378-83.
33. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev*. 2000;80(2):649-80.
34. Lee R, Wang Z-M, Heymsfield SB, et al. Skeletal muscle mass: regional and whole body measurement methods. London: GMM; 2000. P. 427-38.
35. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF, et al. Dual-energy X-ray absorbptiometry. In: Preedy VR, Peters TJ, et al. Skeletal mass. London: GMM; 2002. P. 453-8.
36. Зоткин ЕГ, Шкиреева СЮ. Синдром саркопении при ревматоидном артрите и остеоартрозе крупных суставов. Тезисы V Российского конгресса по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета. Остеопороз и остеопатии. 2013;(Прил.):91-2 [Zotkin EG, Shkireeva SYu. Sarcopenia syndrome in rheumatoid arthritis and osteoarthritis of large joints. Proceedings of V Russian congress on osteoporosis and other metabolic diseases of the skeleton. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2013;(Suppl.):91-2 (In Russ.)].
37. Мурадянц АА, Шостак НА, Кондрашов АА и др. Саркопения и остеопороз у больных ревматоидным артритом. Тезисы V Российского конгресса по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета. Остеопороз и остеопатии. 2013;(Прил.):98-9 [Muradyants AA, Shostak NA, Kondrashov AA, et al. Sarcopenia and osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. Proceedings of V Russian congress on osteoporosis and other metabolic diseases of the skeleton. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2013;(Suppl.):98-9 (In Russ.)].
38. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol*. 2005;62:265-81. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02226.x
39. Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *Br Med J*. 2005;330:524-6. doi: 10.1136/bmj.330.7490.524
40. Flicker L, Mead K, MacInnis RJ, et al. Serum vitamin D and falls in older women in residential care in Australia. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:1533-8. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51510.x
41. Suzuki T, Kwon J, Kim H, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels associated with falls among Japanese community-dwelling elderly. *J Bone Miner Res*. 2008;23:1309-17. doi: 10.1359/jbmr.080328
42. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2003;18:343-51. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.2.343
43. Baykal T, Senel K, Alp F, et al. Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and disease activity in rheumatoid arthritis? *Bratisl Lek Listy*. 2012;113(10):610-1.
44. Di Franco M, Barchetta I, Iannuccelli C, et al. Hypovitaminosis D in recent onset rheumatoid arthritis is predictive of reduced response to treatment and increased disease activity: a 12 month follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Mar 15;16:53. doi: 10.1186/s12891-015-0505-6
45. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):R216. doi: 10.1186/ar3195
46. Furuya T, Hosoi T, Tanaka E, et al. Prevalence of and factors associated with vitamin D deficiency in 4,793 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2013 Jul;32(7):1081-7. doi: 10.1007/s10067-013-2216-4
47. Ochi K, Furuya T, Ikari K, et al. Association between serum vitamin D level and history of falls in elderly Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):460-2. doi: 10.3109/14397595.2015.1085487

Демонстрация клинического случая: поздняя диагностика увеита у девочки с болезнью Бехчета

Алекберова З.С.[1], Денисова Е.В.[2], Давыдова Г.А.[2], Хатагова З.Р.[2], Рябина М.В.[2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия
[1]115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [2]14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow 105062

Контакты: Земфира Садуллаевна Алекберова; **sokrat@irramn.ru**

Contact: Zemfira Alekberova; **sokrat@irramn.ru**

Поступила 04.05.16

Болезнь Бехчета (ББ) – системный васкулит с мультиорганным поражением. Согласно международным критериям ISGBD (1990), к основным проявлениям заболевания относятся рецидивирующие язвы в ротовой полости и на гениталиях, поражения кожи и глаз. Воспалительная патология глаз диагностируется у 50–70% больных ББ. Описанный нами случай иллюстрирует позднюю диагностику ББ у девочки 13 лет, что привело через 2 года от начала заболевания к тяжелой офтальмологической патологии (значительному снижению остроты зрения левого глаза). Поражение задних сегментов глаза – патогномоничная локализация для ББ. Этот симптом в сочетании с другими основными критериями ББ (поражение кожи и гениталий) плюс этническая принадлежность больной (жительница Дагестана – региона, через который проходил Великий шелковый путь) должны были способствовать более ранней диагностике заболевания.

Ключевые слова: болезнь Бехчета; увеит; ангиография глазного дна.
Для ссылки: Алекберова ЗС, Денисова ЕВ, Давыдова ГА и др. Демонстрация клинического случая: поздняя диагностика увеита у девочки с болезнью Бехчета. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):712-714.

LATE DIAGNOSIS OF UVEITIS IN A GIRL WITH BEHCET'S DISEASE: DEMONSTRATION OF A CLINICAL CASE

Alekberova Z.S.[1], Denisova E.A.[2], Davydova G.A.[2], Khatagova Z.R.[2], Ryabina M.V.[2]

Behcet's disease (BD) is systemic vasculitis with multiorgan failure. According to the 1990 International Study Group for Behcet's disease (ISGBD) criteria, the main manifestations of the disease include recurrent mouth and genital ulcers; skin and eye lesions. Inflammatory diseases of the eye are diagnosed in 50–70% of patients with BD.
Our described case illustrates the late diagnosis of BD in a 13-year-old girl, which led to severe eye disease (significantly decreased visual acuity of the left eye) 2 years after disease onset. The lesion of ocular posterior segments is the pathognomonic sign of BD. This symptom concurrent with other major manifestations of BD (skin and genital lesions) and the ethnicity of the patient (a resident of Dagestan, the region through which there was the Great Silk Road) should have promoted the earlier diagnosis of the disease.

Key words: Behcet's disease; uveitis; angiography of the fundus of the eye.
For reference: Alekberova ZS, Denisova EA, Davydova GA, et al. Late diagnosis of uveitis in a girl with Behcet's disease: Demonstration of a clinical case. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):712-714 (In Russ.).
doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-712-714

Болезнь Бехчета (ББ) – системный васкулит с мультиорганным поражением. Согласно международным ISGBD-критериям (1990), к основным проявлениям заболевания относятся рецидивирующие язвы в ротовой полости и на гениталиях, поражение кожи и глаз [1].

Воспалительная патология глаз диагностируется у 50–70% больных ББ. Распространенность этих изменений различается в разных регионах мира: чаще они выявляются в Индии и Иране; в Японии ББ – один из трех наиболее частых диагнозов среди пациентов с увеитом [2].

В многоцентровом исследовании с участием 25 офтальмологических центров из 14 стран мира была оценена глазная патология 1465 больных ББ [2]. Установлено, что панувеит обычно был двусторонним, с худшим прогнозом у мужчин. Авторы подчеркивают, что, несмотря на современные методы лечения, ББ остается заболеванием с плохим прогнозом зрительных функций.

Большая когорта больных ББ (n=880) с увеитом наблюдается в офтальмологическом департаменте Стамбульского университета. I. Tugal Tutkun и соавт. [3] показали высокую частоту панувеита, при этом у 78,1% пациентов воспаление было двусторонним и диагностировалось преимущественно у мужчин.

Из приведенных выше данных следует, что мужчины имеют более высокий риск потери зрения при ББ. Однако у пациентов женского пола ББ также может сопровождаться тяжелым увеитом, что мы и хотим проиллюстрировать клиническим наблюдением случая поздней диагностики ББ у девочки 13 лет, приведшей к значительному снижению остроты зрения левого глаза.

***Больная О.Х.**, 2002 г. р., родом из Дагестана (аварка по национальности), обратилась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в феврале 2016 г. с жалобами на снижение остроты зрения левого глаза с 11 лет. До этого обращения в течение 3 лет наблюдалась у офтальмолога в г. Дубай с диагнозом «хориопатия». В начале февраля 2016 г. обращалась в одну из московских частных клиник, где был поставлен диагноз «отек диска зрительного нерва (ДЗН) обоих глаз; отек макулярной зоны левого глаза». Лечение не проводилось.*

В связи с частыми рецидивами ангин (?), в декабре 2013 г. девочке проведена тонзиллэктомия. Вскоре после оперативного вмешатель-

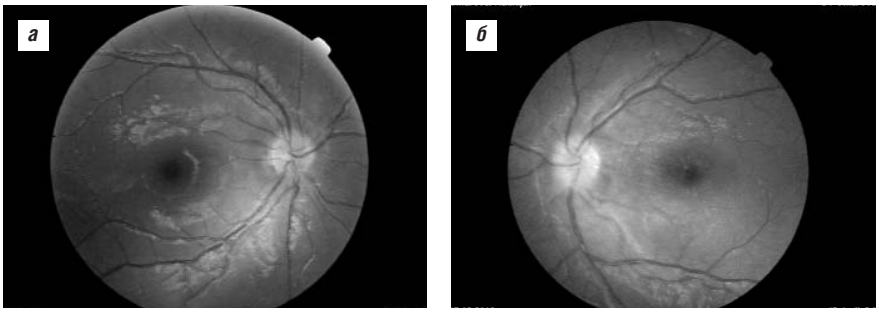


Рис. 1. Фотография глазного дна правого *(а)* и левого *(б)* глаз. ДЗН левого глаза монотонно-розовый, проминирует, границы стушеваны. Эти признаки в меньшей степени выражены в правом глазу

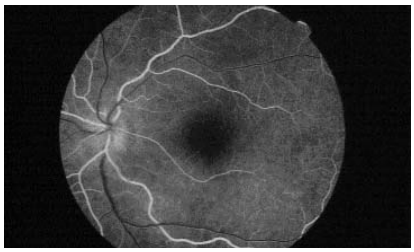


Рис. 2. Флюоресцентная ангиография глазного дна левого глаза. Начальная венозная фаза. Прокрашивание артерий, пристеночное заполнение вен. Отмечается раннняя гиперфлюоресценция ДЗН

ства на слизистой оболочке ротовой полости (щеки, язык) появились язвочки размером до 1 см, болезненные, заживающие в течение 10 дней (иногда до 3 нед). Рецидивы стоматита более 3 раз в год, часто при прикусывании слизистой оболочки рта.

В 12 лет — один эпизод болезненной язвы на большой половой губе.

При осмотре: на коже спины и плеч — множественные псевдопустулезные высыпания, по два элемента узловатой эритемы на правом предплечье и нижней трети правой голени. Язв во рту нет, но маленькие язвочки образуются при прикусывании слизистой оболочки полости рта.

Перечисленных симптомов было достаточно для того, чтобы поставить диагноз ББ. Вместе с тем необходимо было уточнить характер глазной патологии, так как в двух предыдущих заключениях офтальмологов не фигурировал диагноз «увеит», типичный для ББ.

Пациентка была направлена в МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца для диагностического обследования. Ниже приводятся полученные результаты.

Острота зрения (с коррекцией): правого глаза — 1,0; левого глаза — 0,5.

Внутриглазное давление (Ро) — 16 мм рт. ст.

Status oculorum: передний отрезок обоих глаз спокоен. Нежные плавающие помутнения в стекловидном теле правого глаза, ДЗН гиперемирован, проминирует, границы стушеваны, ход и калибр сосудов не изменены, в заднем полюсе и на периферии без очаговой патологии. Левый глаз: плавающие помутнения в стекловидном теле, несвежие клетки 1+, преретинально конгломератные помутнения в виде «снежных комков», ДЗН гиперемирован, проминирует, границы стушеваны; артерии умеренно извиты, вены полнокровны, в заднем полюсе — перераспределение пигмента, на периферии — экссудация по ходу сосудов (рис. 1, а, б).

В качестве специальных методов обследования пациентке были проведены флюоресцентная ангиография глазного дна и оптическая когерентная томография с использованием ангиорежима (без введения красителя; рис. 2—5).

Таким образом, результаты комплексного обследования позволили поставить пациентке диагноз: правый глаз — активный задний увеит; левый глаз — активный генерализованный увеит; оба глаза — ангиит, оптический неврит.

В результате комплексного обследования больной поставлен диагноз «болезнь Бехчета»: рецидивирующий афтозный стоматит, язвы гениталий, поражение кожи (узловатая эритема, псевдопустулез) и глаз (активный генерализованный увеит, оптический неврит).

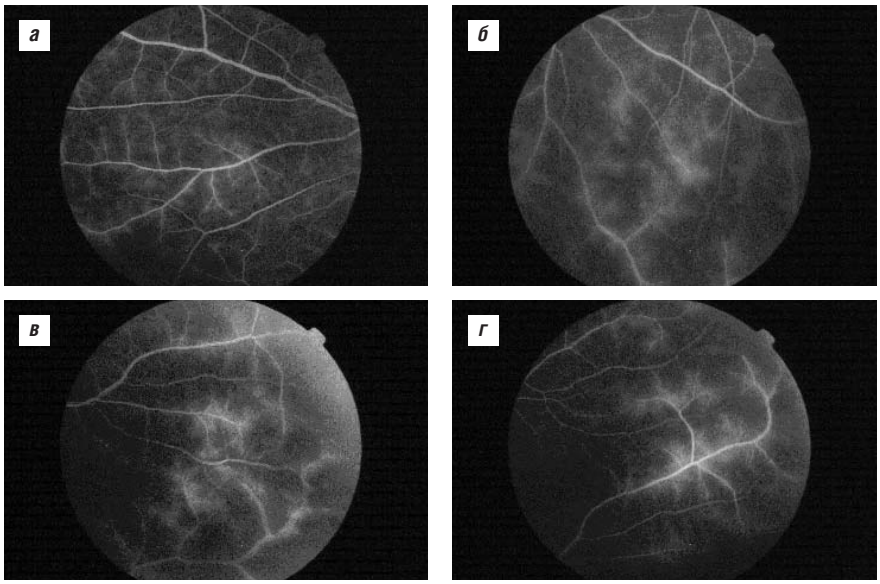


Рис. 3. Периферия глазного дна правого и левого глаз. Выраженная диффузия (ликедж, просачивание) красителя из ретинальных сосудов за счет повреждения внутреннего гематоретинального барьера (явления ангиита)

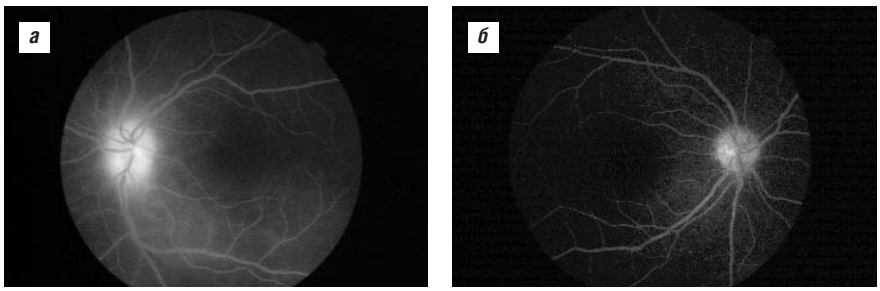


Рис. 4. Поздняя фаза ангиографии. Гомогенная гиперфлюоресценция ДЗН справа и слева. Нечеткие границы ДЗН слева за счет диффузии красителя (признак папиллита)

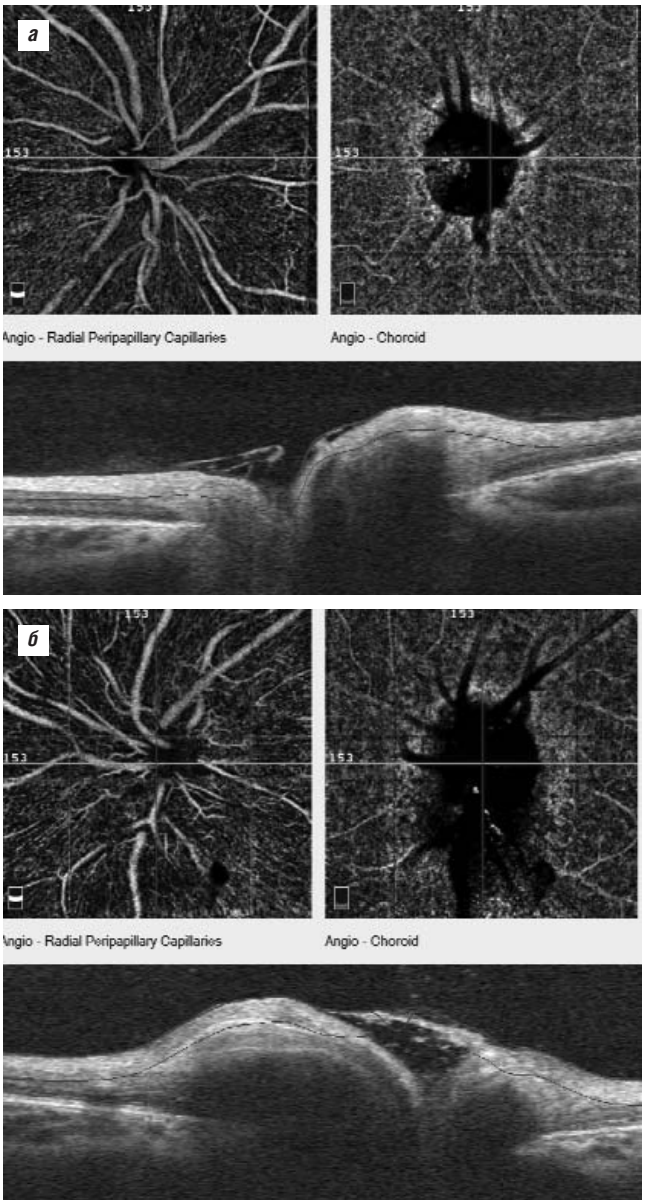


Рис. 5. Оптическая когерентная томография в ангиорежиме. Визуализация сосудистой сети без введения красителя. Проминенция ДЗН, расширенная капиллярная папиллярная сеть. Изменения более выражены в правом глазу

Диагноз ББ был верифицирован в соответствии с международной классификацией ISGBD [1]. Кроме 4 основных диагностических критериев ББ, у больной обнаружен HLA-B51 – генетический маркер заболевания.

Обсуждение

Обычно глаза вовлекаются в воспалительный процесс в течение 2–4 лет после дебюта ББ, в 10–20% случаев увеит может служить манифестацией заболевания. По мнению M. Khairallah и соавт. [4], частота выявления глазной симптоматики может зависеть от узости профиля клиники, наблюдающей пациента: примерно 35% – по данным дерматологов и ревматологов, 50% – в многопрофильных центрах. У детей частота обнаружения офтальмологических воспалительных изменений колеблется от 27 до 80%, в зависимости от специализации клиники.

Наше наблюдение показало, что обследование девочки в специализированных учреждениях позволило установить диагноз ББ и корректно определить тактику лечения.

Данный случай иллюстрирует позднюю диагностику ББ, что привело через 2 года от начала заболевания к тяжелой глазной патологии. Поражение задних сегментов глаза – патогномоничная для ББ локализация. Этот симптом в сочетании с другими основными критериями ББ (поражение кожи и гениталий) плюс этническая принадлежность больной (жительница Дагестана, через который проходил Великий шелковый путь) должны были способствовать более ранней диагностике заболевания.

При лечении глюкокортикоидами и иммунодепрессантами симптоматика увеита у больных ББ может регрессировать, хотя, по мнению ряда авторов, полного восстановления зрительных функций обычно не наступает [5]. Но мы надеемся, что на фоне современной терапии у больной будет достигнута ремиссия ББ (включая нейроувеит).

Постскриптум

В ходе подготовки статьи нами были рассмотрены три классификации, в которых имеется описание глазной патологии при ББ [1, 6, 7].

Приводим офтальмологические критерии, используемые в этих классификациях:

1. Японская классификация (1987) [6]:
– иридоциклит;
– хориоретинит;
– ретиноувеит.
2. Классификация ISGBD (1990) [1]:
– передний увеит;
– задний увеит;
– клетки в стекловидном теле;
– васкулит сетчатки.
3. Классификация R. Nussenblatt (1995) [7]:
– передний увеит;
– периферический увеит;
– панувеит (в воспалительный процесс вовлечены все отделы глаза).

Каждая из классификаций дает свое определение, что нередко затрудняет сопоставление результатов, как это обычно делается в обсуждении статьи. Представляется, что офтальмологи должны прийти к терминологическому консенсусу, давая характеристику глазной патологии при ББ.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Study Group for Behcet's disease: Criteria for diagnosis of Behcet's Disease. *Lancet*. 1990;335:1078-80.
2. Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D, et al. Ocular features of Behcet's disease: An International Collaborative Stady. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1579-82. doi: 10.1136/bjo.2007.123554
3. Tugal Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, et al. Uveitis in Behcet's disease: an analisis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2007;138(3):373 -80. doi: 10.1016/j.ajo.2004.03.022
4. Khairallah M, Accorinti M, Muccioli C, et al. Epidemiology of in Behcet's disease. *Ocular Immunol Inflamm*. 2012;20(5):324-35. doi: 10.3109/09273948.2012.723112
5. Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TWJ. Behcet's disease (a Review). *J Dental Res*. 2005;84(3):209. doi: 10.1177/154405910508400302
6. Mizushima Y. Revised diagnostic criteria for Behcet's disease in 1987. *Ryumachi*. 1988;28(1):66-70.
7. Nussenblatt RB. Uveitis in Behcet's disease. *Int Rev Immunol*. 1997;14:67-9. doi: 10.3109/08830189709116845

Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ревматология» №17 от 22 октября 2016 г.

Для ссылки: Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ревматология» №17 от 22 октября 2016 г. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):715-717.

MEETING OF THE RELEVANT COMMISSION OF THE EXPERT COUNCIL OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION IN THE SPECIALTY «RHEUMATOLOGY» MINUTES NO. 17 DATED OCTOBER 22, 2016

For reference: Meeting of the Relevant Commission of the Expert Council of the Ministry of Health of the Russian Federation in the specialty «Rheumatology» October 22, 2016. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):715-717 (In Russ.).
doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-715-717

Председатель: академик РАН *Е.Л. Насонов*
Секретарь: д.м.н. *В.Н. Амирджанова*

На заседании присутствовало
47 членов Экспертного совета, 9 президентов
и председателей международных общественных
ревматологических обществ и ассоциаций.

Повестка

1. Вопросы международного сотрудничества в области ревматологии в рамках Евразийской лиги ревматологов:
   – обсуждение и принятие проекта договора о создании Евразийской лиги ревматологов;
   – включение главных ревматологов стран ближнего зарубежья и президентов обществ и ассоциаций Евразийской лиги ревматологов в члены редакционной коллегии журнала «Научно-практическая ревматология».
2. Критический анализ современных требований к исследованию биоаналогов моноклональных антител. Особенности клинической разработки для ревматологических больных. – *Академик РАН Е.Л. Насонов*
3. Проблемы редактирования и индексирования ревматологических журналов. – *А.Гаспарян*

1

На заседании профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ревматология» были обсуждены предложения главных ревматологов Российской Федерации, Беларуси, Казахстана, Киргизии, Молдовы, Таджикистана, Туркменистана, Узбекистана по основным вопросам международного сотрудничества в рамках создания Евразийской лиги ревматологов.

В обсуждении приняли участие: Е.Л. Насонов (Москва), Д.Е. Каратеев (Москва), Т.А. Филимонов (Москва), А.Ю. Гаспарян (Великобритания), Л.Г. Гроппа (Молдова), О.В. Лобаченко (Кыргызстан), М.З. Гизамухамедова (Узбекистан), Ё.У. Саидов (Таджикистан), Н.А. Мартусевич (Беларусь), Ч. Баймухамедов (Казахстан), М.З. Каневская (Москва).

Рассмотрены положения договора о Евразийской лиге ревматологов, в котором отмечено, что стороны, руководствуясь принципом суверенного равенства, необходимостью безусловного соблюдения принципа верховенства конституционных прав и свобод человека и гражданина, желая укрепить солидарность и углубить сотрудничество между своими народами, подтверждая свою приверженность целям и принципам ревматологических профессиональных общественных сообществ, а также другим общепризнанным принципам и нормам международного права, договорились о нижеследующем:

- Стороны учреждают Евразийскую лигу ревматологов, в рамках которой обеспечивается свобода проведения скоординированной, согласованной и единой политики в ревматологической науке. Лига является международной организацией, обладающей международной правосубъектностью.
- Лига осуществляет свою деятельность на основе уважения общепризнанных принципов международного права, включая принципы суверенного равенства сторон; сохранения и укрепления здоровья человека, развития здравоохранения и медицинской науки, подготовки высококвалифицированных научных и медицинских кадров.

Основными целями Лиги являются:

– содействие совершенствованию ревматологической науки и практики;
– содействие повышению качества специализированной помощи населению;
– определение приоритетных направлений научных исследований в ревматологии;
– участие в совершенствовании профессиональных знаний сторон-членов, содействие защите прав и законных интересов сторон-членов;
– установление и развитие международных научно-практических связей;
– пропаганда и преумножение лучших традиций ревматологической науки и практики;
– консолидация медицинского сообщества в решении проблем модернизации здравоохранения, правовой и профессиональной поддержки интересов специалистов, занятых в области здравоохранения;
– содействие медицинскому сообществу в разработке и внедрении в здравоохранение оптимальных организационно-методологических форм, методов и новых технологий, призванных улучшить качество жизни;
– организация и проведение конференций, съездов, симпозиумов, семинаров, выставок, презентаций и других мероприятий, знакомящих с новыми разработками в области ревматологии.

Обсужден вопрос о руководящем органе Лиги. Предложено руководящим органом Лиги считать Высший совет, в состав которого будут входить главы сторон – членов Лиги. Председательство в Высшем совете будет осуществляться на ротационной основе в порядке голосования по предложенной кандидатуре в течение двух лет. Высказано предположение, что двухлетний срок работы председателя Высшего совета будет недостаточным, должна быть предусмотрена возможность его продления. Предложено ввести должность вице-

председателя. Заседания Высшего совета проводить не реже двух раз в год. Для решения неотложных вопросов деятельности Лиги по инициативе любой из сторон-членов или председателя Высшего совета могут созываться внеочередные заседания Высшего совета.

В заседаниях Высшего совета по приглашению председателя Высшего совета могут участвовать и иные приглашенные лица.

Список участников и формат заседаний Высшего совета определяются председателем Высшего совета по согласованию с членами Высшего совета.

Организационное, информационное и материально-техническое обеспечение подготовки и проведения заседаний Высшего совета осуществляется президиумом при содействии принимающей стороны-члена. Финансовое обеспечение проведения заседаний Высшего совета осуществляется за счет средств бюджета Лиги.

Отмечено, что Лига открыта для вступления любой профессиональной общественной организации, разделяющей ее цели и принципы, на условиях, согласованных сторонами-членами. Рекомендовано расширить состав сторон – кандидатов на вступление в Лигу с привлечением общественных профессиональных ревматологических организаций Греции, Турции, Болгарии и других стран Средиземноморья.

Для получения статуса стороны – кандидата на вступление в Лигу заинтересованная общественная профессиональная организация направляет соответствующее обращение на имя председателя Высшего совета. Решение о предоставлении государству статуса стороны – кандидата на вступление в Лигу принимается Высшим советом консенсусом.

Поступило предложение о принятии в Лигу также пациентских организаций.

Предложено рабочим языком Лиги считать русский язык. Международные договоры в рамках Лиги и решения, имеющие обязательный характер для сторон-членов, принимаются на русском языке с последующим переводом на государственные языки сторон-членов, если это предусмотрено их законодательством. В случае возникновения разногласий в толковании международных договоров и решений будет использован текст на русском языке.

Предложено ввести в члены редакционного совета журнала «Научно-практическая ревматология»: Л.Г. Гроппу (Молдова), Е.Ю. Картвелишвили (Грузия), О.В. Лобаченко (Кыргызстан), А.А. Ароян (Армения), Н.И.о. Гусейнова (Азербайджан), М.З. Гизамухамедову (Узбекистан), Ё.У. Саидова (Таджикистан), Н.А. Мартусевич (Беларусь), Г.А. Тогизбаева (Казахстан), Ч. Баймухамедова (Казахстан), Б.Г. Исаеву (Казахстан).

2

С критическим анализом современных требований к исследованию биоаналогов моноклональных антител в ревматологии выступил академик РАН Е.Л. Насонов.

В своем выступлении он отметил, что одно из важных достижений фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) и других иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) человека конца XX в. связано с разработкой принципиально новой группы лекарственных средств, которые получили название генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Прогресс в изучении иммунопатологии ревматических болезней позволил идентифицировать наиболее важные «мишени» для терапии ГИБП – «провоспалительные» цитокины и некоторые мембранные молекулы иммунокомпетентных клеток (так называемые иммунные контрольные точки – immune check points), играющие фундаментальную роль в иммунопатогенезе ИВЗ. Благодаря достижениям молекулярной биологии и биотехнологии была решена проблема широкомасштабного производства моноклональных антител и рекомбинантных белков, безопасных при введении в организм человека.

Е.Л. Насонов подчеркнул, что внедрение инновационных ГИБП в клиническую практику не только позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами ИВЗ, но и привело к кардинальному удорожанию лечения. Например, уровень продаж оригинальных ГИБП (по всем показаниям, включая ревматологические) в 2016 г. превысил 200 млрд долл. США. Поскольку, по данным эпидемиологических исследований, существует прямая связь между применением ГИБП при РА и показателем валового национального продукта на душу населения, очевидно, что снижение стоимости лечения эффективными, но дорогостоящими ГИБП, а следовательно, увеличение доступности инновационной терапии для пациентов, живущих в странах с ограниченными экономическими ресурсами, является одной из приоритетных задач здравоохранения всех стран мира.

Биоаналог инфликсимаба – СТ-Р13

СТ-Р13 – первый биоаналог инфликсимаба (ИНФ), который разрешен к применению регуляторными органами во многих странах мира. Как и «референтный» ИНФ (Ремикейд), он представляет собой химерные (мышь–человек) IgG1 моноклональные антитела против фактора некроза опухоли α (ФНОα), полученные с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием той же самой гибридомной линии клеток. Оба препарата имеют сходные физико-химические характеристики, биологическую активность, аминокислотную последовательность, вторичную и третичную структуру белка, связывающую аффинность с ФНОα и другими лигандами (Fcγ-рецептор, C1q), а также идентичную фармакологическую форму, состав, дозировку и инструкцию для применения. Имеются лишь небольшие различия в выраженности гликозилирования (фукозилирования) молекулы иммуноглобулина, но общее распределение гликана не различается.

Успешная регистрация СТ-Р13 основана на двух клинических испытаниях, в которых СТ-Р13 сравнивался с ИНФ (Remicade, Janssen Biotech, Inc.), в рамках фазы I (PLANETAS) у 250 пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) и фазы III (PLANETRA), в которую были включены 606 пациентов с активным РА, у которых имел место недостаточный эффект монотерапии метотрексатом (МТ).

СТ-Р13 производится фармакологической компанией Celltrion Inc. (Южная Корея) и продается под торговыми названиями Remsima (Celltrion Inc.) и Inflectra (Hospira Inc., США). В России (а также в странах СНГ и некоторых странах Восточной Европы) СТ-Р13 зарегистрирован под торговым названием Фламмэгис (Flammegis; Egis Pharmaceuticals, Венгрия). К маю 2015 г. СТ-Р13 получил регистрацию более чем в 70 странах мира, а число получавших лечение СТ-Р13 превысило 240 тыс. пациенто-лет. Европейское медицинское общество (EMA) одобрило применение СТ-Р13 при РА и АС, а также разрешило экстраполировать показания для применения этого препарата при псориазе, псориатическом артрите, болезни Крона у детей и взрослых и ювенильном язвенном колите. Однако регуляторные органы других стран (например, Канады) ограничили применение СТ-Р13 только «ревматологическими» показаниями.

В заключение академик РАН Е.Л. Насонов отметил, что кардинальное улучшение прогноза при РА и других ИВЗ зависит не только от внедрения ГИБП, но и, в первую очередь, от рациональной адаптации стратегии ведения пациентов с РА, сформулированной в рамках концепции «Лечение до достижения цели; Treat To Target – T2T». Применение ГИБП (как класса препаратов) при РА следует рассматривать в случае невозможности достигнуть ремиссии (через 6 мес) или отсутствии «удовлетворительного» эффекта (через 3 мес) на фоне лечения МТ (включая его подкожную форму) в максимально переносимых дозах (с глюкокортикоидами

или без них) или комбинированной терапии МТ, сульфасалазином и гидроксихлорохином. При этом допускается назначение ГИБП пациентам не только с высокой, но и с умеренной активностью болезни. В то же время NICE (UK's National Institute for Health and Care Excellence) рекомендует более «жесткие» показания для назначения ГИБП при РА, а именно – сохранение высокой активности заболевания (значение индекса DAS28 >5,1), несмотря на комбинированную терапию МТ, сульфасалазином и гидроксихлорохином в течение 6 мес.

Несмотря на появление более дешевых, чем оригинальные ГИБП, биоаналогов, по-прежнему незыблемой является позиция, что слишком раннее назначение ГИБП неоправданно, поскольку может привести к «перелечиванию» многих пациентов, тем самым способствуя увеличению риска нежелательных реакций и затрат на лечение, даже невзирая на более низкую стоимость биоаналогов по сравнению с оригинальными ГИБП.

Особое значение имеет рациональный выбор «первого» ГИБП. На групповом уровне у пациентов, резистентных к МТ (и/или другим стандартным базисным противовоспалительным препаратам), все ГИБП обладают сходной эффективностью и токсичностью, независимо от механизма действия, структуры (моноклональные антитела или рекомбинантные белковые молекулы), лекарственной формы (внутривенная, подкожная) и тактики применения. К сожалению, в настоящее время отсутствуют «чувствительные» и «специфичные» биомаркеры, которые позволили бы «подбирать» ГИБП на основании преобладающих механизмов иммунопатогенеза РА в рамках персонифицированного подхода к терапии этого заболевания. Поэтому выбор ГИБП носит эмпирический характер и оставляется на усмотрение врача-ревматолога, но рекомендуется назначать наиболее «дешевый» ГИБП. Тем не менее «дешевизна» препарата не должна быть детерминирующим фактором, определяющим тактику лечения РА и других ИВЗ. Очевидно, что ревматологическое сообщество не может допустить возврата в начало XXI в., когда ИНФ был фактически единственным ГИБП для лечения РА и других ИВЗ, по крайней мере в России. В эру биоаналогов ГИБП становится еще более актуальным положение о том, что для увеличения эффективности терапии лечение всеми ГИБП (и в первую очередь ИНФ) следует проводить в комбинации с МТ. В то же время при наличии противопоказаний (или плохой переносимости) МТ возможно проведение монотерапии ГИБП, среди которых «препаратом выбора» является тоцилизумаб, а не ингибиторы ФНОα. Выбор пути введения ГИБП (внутривенно или подкожно) зависит от клинических и психологических характеристик пациентов, а также их предпочтения, опыта врача и особенностей структуры ревматологической службы в регионе (доступность консультации ревматолога, развитие медсестринской помощи и центров ГИБП).

Профильная комиссия Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» постановляет:

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

1. Внести изменения в Договор о создании Евразийской лиги ревматологов согласно предложениям членов Экспертного совета.

2. Провести заседание Высшего совета Евразийской лиги ревматологов в январе-феврале 2017 г.

3. Разработать устав Евразийской лиги ревматологов.

4. Включить в состав редакционного совета журнала «Научно-практическая ревматология»: Л.Г. Гроппу (Молдова), Е.Ю. Картвелишвили (Грузия), О.В. Лобаченко (Кыргызстан), А.А. Ароян (Армения), Н.И.о. Гусейнова (Азербайджан), М.З. Гизамухамедову (Узбекистан), Ё.У. Саидова (Таджикистан), Н.А. Мартусевич (Беларусь), Г.А. Тогизбаева (Казахстан), Ч. Баймухамедова (Казахстан), Б.Г. Исаеву (Казахстан).

Минздраву России:

1. Принять рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», касающиеся места биоаналогов в ревматологии:

1.1. Биоаналоги (биосимиляры) – генно-инженерные биологические (биофармацевтические) препараты, производство которых соответствует стандартам, разработанным органами здравоохранения Российской Федерации. Продемонстрировано сходство биоаналога с оригинальным (референтным) препаратом в отношении качества, биологической активности, безопасности и эффективности в процессе двойных слепых контролируемых исследований, основанных на прямом (head-to-head) сравнении биоаналога с оригинальным препаратом.

1.2. Эффективность и безопасность лечения, а не только экономическая целесообразность, должны быть определяющими принципами при назначении любого ГИБП.

1.3. Выбор оригинального препарата или его биоаналога для лечения конкретного пациента должен зависеть исключительно от мнения высококвалифицированного врача-ревматолога (или руководителя учреждения?).

1.4. Все оригинальные препараты и их биоаналоги следует выписывать с использованием торгового наименования (brand name), а не международного непатентованного названия (International Non-proprietary Name – INN). Это позволит избежать автоматической (или случайной) замены оригинального («референтного») препарата на биоаналог на уровне аптечной сети, а также отслеживать эффективность и безопасность того или иного лекарственного препарата в рамках фармаконадзора.

1.5. Биоаналоги ГИБП не являются «дженериками» оригинальных ГИБП, они не могут автоматически заменяться один на другой. Замена препаратов может осуществляться только на основе консенсуса лечащего врача и пациента.

1.6. Проблема безопасности лечения в равной степени актуальна как для оригинального («референтного») препарата, так и для его биоаналога, поэтому необходимо развитие специальной системы фармаконадзора в рамках национального регистра.

1.7. При наличии у оригинального (референтного) препарата нескольких показаний для применения их экстраполяция для биоаналогов должна основываться на рекомендациях национальных регуляторов.

1.8. В случае необходимости каждое показание, зарегистрированное для оригинального («референтного») препарата, следует подтверждать в специально спланированных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях, основанных на прямом сравнении биоаналога и оригинального («референтного») препарата. Эффективность и безопасность биоаналогов при разных заболеваниях могут различаться.

1.9. Для оптимального использования биоаналогов необходимо постоянное сотрудничество врачей-ревматологов, фармакологов и регуляторных органов, направленное на защиту прав пациента с целью обеспечения безопасного, эффективного и качественного лечения.

Председатель Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» академик РАН ***Е.Л. Насонов***

Секретарь Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» д.м.н. ***В.Н. Амирджанова***

Владимир Васильевич Бадокин

22 декабря 2016 г. исполнилось 80 лет выдающемуся ревматологу, ученому, клиницисту, педагогу, заведующему кафедрой ревматологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, доктору медицинских наук, профессору Владимиру Васильевичу Бадокину.

В.В. Бадокин родился в Брянской области, его детство и юность пришлись на военные и послевоенные годы. В 1960 г. он окончил 2-й Московский медицинский институт и затем в течение трех лет работал участковым терапевтом в г. Дятьково Брянской области. Стремление усовершенствовать свои знания и клиническое мышление привели его в клиническую ординатуру, а затем в аспирантуру Института ревматологии АМН СССР. После успешной защиты в 1971 г. кандидатской диссертации Владимир Васильевич в течение 20 лет работал на кафедре госпитальной терапии Московского стоматологического института, где проявился и совершенствовался его талант педагога и клинициста. В полной мере научные и педагогические способности В.В. Бадокина раскрылись на кафедре ревматологии Российской медицинской академии последипломного образования (ныне – Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования), где он успешно трудится с 1991 г., а с 2001 г. – заведует кафедрой.

Владимир Васильевич Бадокин – человек с необычайно широким научным и клиническим кругозором, интересующийся различными областями ревматологии и внутренних болезней. Однако наибольшее признание получили его работы, связанные с изучением псориатического артрита. Начиная с 1974 г., когда появились его первые публикации по этой теме, и до настоящего времени В.В. Бадокин активно разрабатывает эту актуальную проблему ревматологии. В настоящее время Владимир Васильевич заслуженно считается лидером в изучении псориатического артрита. Помимо докторской диссертации «Псориатический артрит: клиника, диагностика, лечение», с успехом защищенной в 2003 г., под его руководством выполнено 5 кандидатских диссертаций по этой проблеме, опубликовано более 200 научных статей, издана монография «Псориаз и псориатический артрит». Профессор Бадокин внес большой вклад в разработку отечественных диагностических критериев и классификации этого заболевания, принципов ранней диагностики и интенсивных методов лечения. За научные работы по изучению псориатического артрита в 2009 г. В.В. Бадокин был удостоен Премии имени профессора Э.Р. Агабабовой.

Владимир Васильевич Бадокин – не только ученый, но и блестящий клиницист и педагог, уделяющий большое внимание распространению знаний среди врачей из разных регионов России. Его лекции, семинары, клинические разборы всегда интересны и содержательны. Владимир Васильевич – человек необычайно широких интересов, большой ценитель живописи, музыки, литературы, прекрасный собеседник с потрясающим чувством юмора.

Коллектив кафедры ревматологии РМАПО, сотрудники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России» от всей души поздравляют Владимира Васильевича Бадокина с юбилеем и желают ему долгой плодотворной жизни, новых научных планов и свершений, отменного здоровья и полного благополучия во всем.