

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2017;
55(3)

R h e u m a t o l o g y S c i e n c e & P r a c t i c e

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. Эрдес — д.м.н., профессор, Москва, Россия

Иностранные члены редколлегий:

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
А.А. Ароян — к.м.н., Ереван, Армения
Ч.Т. Баймухамедов — д.м.н., Шымкент, Казахстан
Л.Г. Гроппа — д.м.н., профессор, Кишинев, Молдова
Н.И. Гусейнов — д.м.н., профессор, Баку, Азербайджан
Б.Г. Исаева — д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан
Е.Ю. Картвелишвили — д.м.н., профессор, Тбилиси, Грузия
О.В. Лобаченко — к.м.н., Бишкек, Кыргызстан
Н.А. Мартусевич — д.м.н., Минск, Беларусь
М.З. Ризамухамедова — д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан
Ё.У. Саидов — д.м.н., Душанбе, Таджикистан
Г.А. Тогизбаев — д.м.н., Алматы, Казахстан

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. 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
A.A. Aroyan — PhD, Yerevan, Armenia
Ch.T. Baimukhamedov — MD, Shymkent, Kazakhstan
L.G. Groppa — Professor, MD, Kishinev, Moldova
N.I. Guseinov — Professor, MD, Baku, Azerbaijan
B.G. Isaeva — Professor, MD, Almaty, Kazakhstan
E.Yu. Kartvelishvili — Professor, MD, Tbilisi, Georgia
O.V. Lobachenko — PhD, Bishkek, Kyrgyzstan
N.A. Martusevich — MD, Minsk, Belarus
M.Z. Rizamukhamedova — Professor, MD, Tashkent, Uzbekistan
Yo.U. Saidov — MD, Dushanbe, Tajikistan
G.A. Togizbaev — MD, Almaty, Kazakhstan

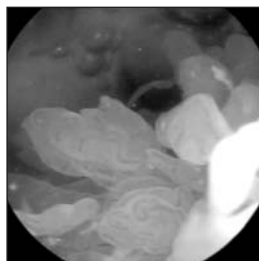


Фото на обложке:
Комарова Е.Б.
«Изменения
синовиальной оболочки
у больных
ревматоидным
артритом
при артроскопии».
Гиперемия и
выраженный
сосудистый рисунок СО
коленного сустава
у пациента с РА
длительностью 10 мес

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.И. Алексеева, Москва, Россия
В.В. Бадюкин, 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. Лиля, 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

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,
2017;55(3):233—
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Тел.: (495) 926-7814
Отпечатано в типографии «Логан»
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

Журнал включен в реферативную базу Scopus

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Ультрасонографические изменения гиалинового хряща:
оценка чувствительности и специфичности на ранней стадии подагрического артрита 237
Петров А.В., Прокопенко О.П., Петров А.А., Матвеева Н.И.
- Изменения синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом при артроскопии 241
Комарова Е.Б.
- Взаимосвязь FoxP3+ регуляторных Т-клеток с активностью заболевания
и уровнем антител при раннем ревматоидном артрите. 245
Авдеева А.С., Рубцов Ю.П., Дыйканов Д.Т., Попкова Т.В., Насонов Е.Л.
- Динамика субпопуляции В-лимфоцитов у больных системной красной волчанкой
на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами 252
*Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Александрова Е.Н., Алексанкин А.П.,
Супоницкая Е.В., Елонаков А.В., Асеева Е.А., Насонов Е.Л.*
- Опыт трехлетнего применения генно-инженерного биологического препарата деносумаб для лечения
женщин с постменопаузальным остеопорозом: эффективность, безопасность и приверженность лечению 261
Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Смирнов А.В.
- Стронция ранелат в лечении постменопаузального остеопороза: эффект влияния полиморфизмов генов рецептора витамина D
и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 на минеральную плотность кости (пилотное исследование) 267
Крылов М.Ю., Никитинская О.А., Самаркина Е.Ю., Торопцова Н.В.

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

- Болезнь Стилла взрослых в настоящее время 272
Муравьев Ю.В., Лебедева В.В.

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни 277
Насонов Е.Л.

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

- Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом
при ревматоидном артрите (новые данные) 295
Авдеева А.С., Кусевич Д.А.

ОБЗОРЫ

- Сердечно-сосудистые осложнения при системной красной волчанке:
механизмы ускоренного развития атеросклероза, диагностика, возможности коррекции. 304
Аршинов А.В., Левшин Н.Ю., Маслова И.Г.
- Проатерогенные нарушения обмена липидов и липопротеидов крови у больных ревматоидным артритом. 311
Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Новикова Д.С.

ДИСКУССИЯ

- Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с высоким кардиоваскулярным риском 321
Олюнин Ю.А.
- Почему исследование комплексной безопасности целекоксиба при артритах, названное PRECISION,
является последним по счету, а не по значимости? 324
Муравьев Ю.В.

ЮБИЛЕЙ

- Владимир Иосифович Коненков 327

ИНФОРМАЦИЯ

- VII Съезд ревматологов России с международным участием (25–28 апреля 2017 г., Москва). 329
- Резолюция Совета экспертов: «Место ингибитора фосфодиэстеразы-4 в комплексном лечении среднетяжелого
и тяжелого псориаза и активного псориазического артрита» 332

C O N T E N T S

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Ultrasonographic changes in the hyaline cartilage: evaluation of sensitivity and specificity in early gouty arthritis 237
Petrov A.V., Prokopenko O.P., Petrov A.A., Matveeva N.V.
- Synovial membrane changes in patients with rheumatoid arthritis revealed during arthroscopy 241
Komarova E.B.
- The relationship of FoxP3+ T regulatory cells to disease activity and antibody levels in early rheumatoid arthritis 245
Avdeeva A.S., Rubtsov Yu.P., Dyikanov D.T., Nasonov E.L.
- The time course of changes in B lymphocyte subpopulations in patients
with systemic lupus erythematosus during therapy with biological agents 252
*Mesnyankina A.A., Solovyev S.K., Aleksandrova E.N., Aleksankin A.P.,
Suponitskaya E.V., Elonakov A.V., Aseeva E.A., Nasonov E.L.*
- Three years' experience with the biological agent denosumab used to treat women with postmenopausal osteoporosis:
efficacy, safety and treatment adherence. 261
Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A., Smirnov A.V.
- Strontium ranelate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: impact of vitamin D receptor
and monocyte chemoattractant protein-1 gene polymorphisms on bone mineral density: a pilot study 267
Krylov M.Yu., Nikitinskaya O.A., Samarkina E.Yu., Toroptsova N.V.

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Adult-onset Still's disease today 272
Muravyev Yu.V., Lebedeva V.V.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

- Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the disease 277
Nasonov E.L.

YOUNG SCIENTISTS' FORUM

- The role of laboratory biomarkers in predicting the efficiency of rituximab therapy for rheumatoid arthritis: new evidence 295
Avdeeva A.S., Kusevich D.A.

REVIEWS

- Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus:
mechanisms for the accelerated development of atherosclerosis, diagnosis, correction capabilities 304
Arshinov A.V., Levshin N.Yu., Maslova I.G.
- Proatherogenic lipid and lipoprotein metabolic disturbances in patients with rheumatoid arthritis 311
Gerasimova E.V., Popkova T.V., Novikova D.S.

DISCUSSION

- Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with high cardiovascular risk. 321
Olyunin Yu.A.
- Why is the study of the complex safety of celecoxib for arthritis, which is called PRECISION, last but not least? 324
Muravyev Yu.V.

ANNIVERSARY

- Vladimir Iosifovich Konenkov 327

INFORMATION

- Seventh Congress of Rheumatologists of Russia with international participation (25–28 April 2017, Moscow) 329
- Resolution of the Council of Experts on «The place of phosphodiesterase-4 inhibitor
in the combination treatment of moderate to severe psoriasis and active psoriatic arthritis» 332

Ультрасонографические изменения гиалинового хряща: оценка чувствительности и специфичности на ранней стадии подагрического артрита

Петров А.В., Прокопенко О.П., Петров А.А., Матвеева Н.И.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия 295006 Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea 295006

Контакты: Андрей Владимирович Петров; petroff14@yandex.ru

Contact: Andrei Petrov; petroff14@yandex.ru

Поступила 16.01.17

В последнее время в систему классификационных критериев подагры введен сонографический признак — выявление в гиалиновом хряще линейных гиперэхогенных включений, представляющих собой депозиты мочевой кислоты. В то же время дифференциально-диагностическое значение этого признака на ранней стадии подагрического артрита (ПА) изучено недостаточно.

Цель исследования — оценить специфичность и чувствительность факта обнаружения линейных гиперэхогенных включений в дифференциальной диагностике раннего ПА, в сравнении с повышением уровня мочевой кислоты, наличием подкожных тофусов и определением внутрикостных кист при рентгенографии.

Материал и методы. Проведен анализ данных обследования 119 больных артритом с длительностью симптомов до 6 мес на этапе дифференциальной диагностики. В дальнейшем были установлены следующие диагнозы: ПА — у 32 больных, остеоартрит (ОА) — у 28, ревматоидный артрит (РА) — у 28, псориазический артрит (ПсА) — у 16. Наряду с клиническим, лабораторным и рентгенологическим обследованиями всем больным проводилась ультразвуковое исследование (УЗИ) воспаленных суставов линейным датчиком (частота — 18 МГц) с целью выявления линейных гиперэхогенных включений в гиалиновом хряще (уратные депозиты). **Результаты и обсуждение.** Уратные депозиты по данным УЗИ суставов при ПА были выявлены у 28 (87,5%) больных, при ОА — у 3 (10,7%) и при ПсА — у 1 (6,3%). Чувствительность остальных признаков подагры на ранней стадии ПА составила: 21,7% — для рентгенологического определения внутрикостных кист, 25,0% — для подкожных тофусов, 81,3% — для гиперурикемии. Специфичность ультрасонографического выявления уратных депозитов при ПА составила 94,4% и была сопоставима с таковой для остальных признаков подагры (86,1–98,6%). **Заключение.** Сонографическое выявление депозитов солей мочевой кислоты у больных подагрой характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике ПА в течение первых 6 мес от появления первых симптомов.

Ключевые слова: подагра; уратные депозиты; артрит; ультрасонография; гиперурикемия.

Для ссылки: Петров АВ, Прокопенко ОП, Петров АА, Матвеева НИ. Ультрасонографические изменения гиалинового хряща: оценка чувствительности и специфичности на ранней стадии подагрического артрита. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):237–240.

ULTRASONOGRAPHIC CHANGES IN THE HYALINE CARTILAGE: EVALUATION OF SENSITIVITY AND SPECIFICITY IN EARLY GOUTY ARTHRITIS Petrov A.V., Prokopenko O.P., Petrov A.A., Matveeva N.V.

A sonographic sign, such as linear hyperechoic inclusions or uric acid deposits in the hyaline cartilage, has been recently introduced into the system of gout classification criteria. At the same time, the differential diagnostic value of this sign in early gouty arthritis (GA) has not been adequately explored.

Objective: to evaluate specificity and sensitivity for detecting linear hyperechoic inclusions in the differential diagnosis of early GA in comparison with the increased level of uric acid, the presence of subcutaneous tophi, and the identification of intraosseous cysts at radiography.

Subjects and methods. The investigators analyzed the data of examining 119 patients with arthritis with its symptom duration within 6 months at the stage of differential diagnosis. The following diagnoses were further established: GA in 32 patients, osteoarthritis (OA) in 28, rheumatoid arthritis (RA) in 28, and psoriatic arthritis (PsA) in 16. Along with clinical, laboratory, and radiological examinations, all the patients underwent ultrasonography (USG) of inflamed joints with an 18-MHz linear transducer to identify linear hyperechoic inclusions (urate deposits) in the hyaline cartilage.

Results and discussion. Joint USG revealed urate deposits in 28 (87.5%) patients with GA, in 3 (10.7%) with OA, and in 1 (6.3%) with PsA. The sensitivity of the other signs of gout in early GA was 21.7% for intraosseous cysts, 25.0% for subcutaneous tophi, and 81.3% for hyperuricemia. The specificity of USG for urate deposits in GA was 94.4% and was comparable with that for the other signs of gout (86.1–98.6%).

Conclusion. USG detection of urate deposits in patients with gout is characterized by high sensitivity and specificity for diagnosing GA within the first 6 months after the initial symptoms appear.

Key words: gout; urate deposits; arthritis; ultrasonography; hyperuricemia.

For reference: Petrov AV, Prokopenko OP, Petrov AA, Matveeva NV. Ultrasonographic changes in the hyaline cartilage: Evaluation of sensitivity and specificity in early gouty arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):237–240 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-237-240>

Диагностика подагрического артрита (ПА) остается актуальной проблемой ревматологии. Это связано со сложностью дифференциальной диагностики в ранней стадии болезни [1]. У части больных в дебюте заболе-

вания отсутствуют некоторые типичные признаки ПА, такие как поражение плюснефаланговых суставов стоп, характерная приступообразность эпизодов артрита, подкожные тофусы, рентгенологически определяемые

внутрикостные кисты и значительная гиперурикемия. Довольно часто синовиальный выпот в воспаленных суставах бывает очень скудным, что не позволяет собрать синовиальную жидкость для последующего анализа в поляризационном свете. В ряде случаев наблюдаются атипичные формы ПА: ревматоидоподобная, с симметричным поражением мелких суставов кистей и стоп, и псевдосептическая — в виде моноартрита одного из крупных суставов [2].

С внедрением в клиническую практику высокочастотных сонографических датчиков (18–22 МГц) появилась возможность изучать структуру гиалинового хряща как крупных, так и мелких суставов. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) в гиалиновом хряще можно обнаружить гиперэхогенные включения различного строения, которые представляют собой солевые депозиты. Известно, что депозиты линейной формы, иногда имитирующие двойной контур кости, характерны для отложения в хряще солей мочевой кислоты [3, 4]. Хотя данный сонографический признак был включен в 2015 г. в систему классификационных критериев подагры [5], его значение в дифференциальной диагностике раннего артрита изучено недостаточно.

Цель исследования — оценить чувствительность и специфичность факта обнаружения при УЗИ линейных гиперэхогенных включений в дифференциальной диагностике раннего ПА, в сравнении с остальными специфическими симптомами подагры.

Материал и методы

Проведен анализ данных обследования 119 больных артритом с длительностью симптомов до 6 мес на этапе дифференциальной диагностики. В дальнейшем диагноз подагры был впервые установлен у 32 больных, соответствовавших классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2015 г. У 28 больных был выявлен остеоартрит (ОА), у 28 — ревматоидный артрит (РА) и у 16 — псориатический артрит (ПсА). У остальных 8 пациентов для уточнения диагноза потребовался длительный период (>3 мес), в связи с этим они не были включены в анализ. Еще у 7 пациентов были выявлены сочетания ПА с ОА и РА с ОА, они также не были включены в дальнейший анализ. В исследование не включались больные с инфекционными и паранеопластическими артритами.

Среди больных подагрой было 26 мужчин и 6 женщин, их возраст варьировал от 24 до 63 лет, подкожные тофусы определялись у 8 (25%) больных. В воспалительный процесс чаще других вовлекались: плюснефаланговые суставы — у 23 (71,9%) больных, голеностопные — у 27 (84,3%), коленные — у 15 (46,9%). У всех больных наблюдались признаки воспалительного процесса в суставах со значительно выраженным болевым синдромом, припухлостью и ограничением движений. Артрит у большинства больных (28 из 32) носил явно выраженный мигрирующий характер, у 18 (56,3%) пациентов боль при атаке подагры достигала максимума в течение первых суток, у 27 (84,4%) больных артрит сопровождался затруднениями при ходьбе из-за болевых ощущений. После применения нестероидных противовоспалительных препаратов у 24 (75%) больных артрит был купирован в течение 2 нед. Уровень мочевой кислоты варьировал от 290 до 814 мкмоль/л. Повышение уровня мочевой кислоты от 360 до 480 мкмоль/л наблюдалось у 15 (46,9%) больных, от 480 до 600 мкмоль/л — у 9 (28,1%), а >600 мкмоль/л — у 2 (6,3%). У 5 (15,6%) больных уровень мочевой кислоты был

<360 мкмоль/л. При рентгенографии пораженных суставов внутрикостные кисты определялись у 7 (21,9%) больных. СОЭ у больных ПА варьировала от 23 до 54 мм/ч по Вестергрену (в среднем — 39,4 мм/ч), а уровень С-реактивного белка (СРБ) — от 4,3 до 74,8 мг/л (в среднем — 23,4 мг/л). У 3 больных ПА было повышено содержание ревматоидного фактора (РФ) — от 18 до 43 МЕ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) не определялись. Пункция воспаленного сустава с эвакуацией синовиальной жидкости была проведена 6 больным ПА в случаях наличия суставной жидкости, визуализируемой при УЗИ. У всех этих больных при поляризационной микроскопии были выявлены кристаллы мочевой кислоты.

Классификационным критериям ACR для ОА коленных суставов [6] соответствовали 23 больных, для ОА суставов кистей [7] — 10. Рентгенологические изменения суставов у 19 больных соответствовали I, у 9 — II стадии по Келлгрону. Среди больных ОА было 12 мужчин и 16 женщин, средний возраст — 62,2 года. При первичном обследовании синовит плюснефаланговых суставов и межфаланговых суставов стоп отмечался у 8 (28,6%), пястно-фаланговых и межфаланговых суставов кистей — у 7 (25,0%), голеностопных суставов — у 3 (10,7%), коленных суставов — у 17 (60,7%) больных ОА. У одного больного тест на РФ оказался слабоположительным (24,2 МЕ), повышение уровня СРБ определялось у трех пациентов (до 9,5 мг/л), а СОЭ — у двух (до 32 мм/ч).

Диагноз РА устанавливался согласно классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г. [8]. Среди 28 больных РА было 22 женщины и 6 мужчин; в дебюте заболевания пястно-фаланговые суставы были поражены у 13 (46,4%), проксимальные межфаланговые суставы кистей — у 17 (60,7%), плюснефаланговые суставы — у 4 (14,3%), проксимальные межфаланговые суставы стоп — у 1 (3,6%), коленные — у 6 (21,4%), голеностопные — у 1 (3,6%), лучезапястные суставы — у 2 (7,2%) больных. У 21 больного были выявлены костные эрозии (у 20 — при УЗИ, у 4 — при рентгенографии). Уровень СРБ у больных РА варьировал от 4,1 до 68 мг/л, СОЭ — от 11 до 47 мм/ч по Вестергрену. РФ был выявлен у 12 (42,9%) больных, а АЦЦП — у 11 (39,3%).

Диагноз ПсА был подтвержден у 16 пациентов классификационными критериями CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis) [9]. Среди них было 10 мужчин и 6 женщин. Средний возраст больных — 48,2 года. В начале болезни проксимальные межфаланговые суставы кистей были поражены у 3 (18,8%), дистальные межфаланговые суставы кистей — у 2 (12,5%), межфаланговые суставы стоп — у 5 (31,3%), коленные — у 12 (75,0%), голеностопные — у 2 (12,5%), локтевые суставы — у 4 (25,0%) больных. Уровень СРБ при ПсА варьировал от 1,3 до 13,2 мг/л, СОЭ — от 4 до 36,2 мм/ч по Вестергрену.

Следует отметить, что у некоторых больных с дебютом воспалительных заболеваний суставов также наблюдались клиничко-рентгенологические и сонографические признаки, характерные для длительно существующего ОА, не влиявшего на симптоматику суставного синдрома.

УЗИ проводилось линейным датчиком (частота — 18 МГц) с использованием аппарата MyLab 50 и дополнялось доплеровским исследованием с частотой импульсов 6,6 МГц. За сонографически определяемые депозиты солей мочевой кислоты принимались дискретные линейные гиперэхогенные образования (рис. 1, 2), расположенные вдоль линии кости, не выходящие за границы гиалинового хряща, которые имитировали двойной контур кости и не исчезали при разных углах наклона датчика [10].

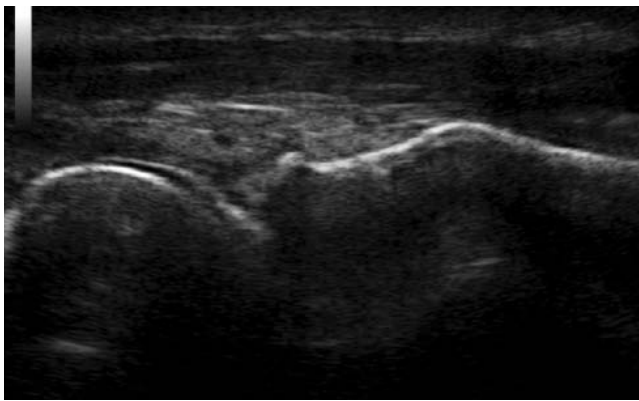


Рис. 1. Линейное гиперэхогенное включение линейной формы в гиалиновом хряще по контуру суставной поверхности головки плюсневой кости

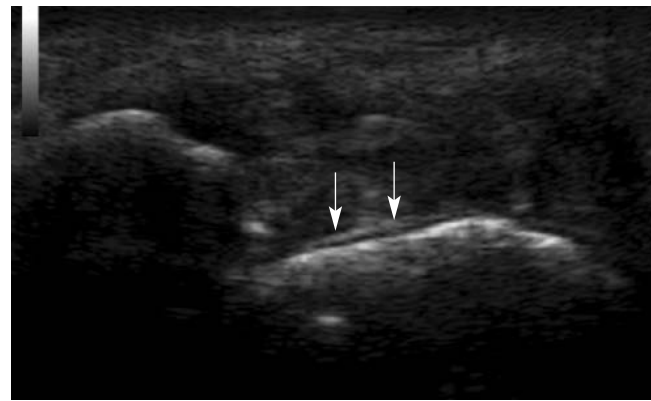


Рис. 2. Утолщение синовиальной оболочки и линейное гиперэхогенное включение в гиалиновом хряще голеностопного сустава больного ПА

Чувствительность и специфичность разных диагностических критериев ПА (наличие линейных гиперэхогенных включений в гиалиновом хряще, подкожных тофусов, гиперурикемии) определялись по следующим формулам:

$$\text{Чувствительность} = A/A+C;$$

$$\text{Специфичность} = D/B+D,$$

где А — число больных с подтвержденным диагнозом подагры, имевших данный признак (истинноположительные результаты), В — число больных с другими заболеваниями суставов, имевших данный признак (ложноположительные результаты), С — число больных с подтвержденным диагнозом подагры, не имевших данного признака (ложноотрицательные результаты), D — число больных с другими заболеваниями суставов, не имевших данного признака (истинноотрицательные результаты).

Полученные данные были внесены в компьютерную программу Statistica 6.0 (StatSoft, США) для последующей статистической обработки. Различия оценивались по критерию Манна–Уитни, $p < 0,05$.

Результаты

Солевые депозиты в гиалиновом хряще хотя бы одного из пораженных суставов были выявлены при УЗИ у 28 (87,5%) больных ПА.

Как правило, их обнаружение сопровождалось наличием сонографических признаков синовита в виде утолщения синовиальной оболочки, появлением иногда множественных доплеровских сигналов при использовании энергетического или цветового доплера, свидетельствовавших о повышении кровотока в синовиальной оболочке, а также накоплением небольшого количества жидкости в полости крупных суставов.

При УЗИ суставов солевые депозиты в гиалиновом хряще при ОА были обнаружены у 3 (10,7%), при ПсА — у 1 (6,3%) больного; при РА они не выявлены. У этих 4 пациентов уровень мочевой кислоты в сыворотке крови варьировал от 311 до 387 мкмоль/л.

У больных, не имевших подагры, был проведен также анализ других признаков, включенных в комплекс классификационных критериев подагры ACR/EULAR в 2015 г.

У 1 (6,3%) больного ПсА до установления диагноза некоторые кожные элементы классифицировались как подкожные тофусы. При рентгенографии пораженных суставов (преимущественно в суставах кистей и стоп) изменения субхондральной кости классифицировались рентгено-

логами как внутрикостные кисты у 4 (14,3%) больных РА, 2 (7,1%) больных ОА и 2 (12,5%) больных ПсА. О высоком темпе развития болевого синдрома с достижением максимума боли в течение первых суток сообщили 2 (7,1%) пациента с ОА и 1 (6,3%) больной ПсА. Трудности при ходьбе из-за обострения воспалительного процесса в суставах были у 11 (39,3%) больных ОА, 7 (25,0%) больных РА и 6 (37,5%) больных ПсА. Обострение артрита было купировано в течение 2 нед у 9 (32,1%) больных ОА и 5 (31,3%) больных ПсА.

У части больных без подагры отмечалась гиперурикемия: уровень мочевой кислоты в диапазоне от 360 до 480 мкмоль при РА определялся у 2 (7,1%), при ОА — у 4 (14,3%) больных и при ПсА — у 2 (12,5%) больных. Он был выше 480 мкмоль/л у 1 (3,6%) больного ОА и 1 (6,3%) больного ПсА.

В таблице представлены результаты определения чувствительности и специфичности изучаемых маркеров ПА в раннем периоде.

Было установлено, что у больных в раннем периоде заболевания (в первые 6 мес от появления клинической симптоматики артрита) чувствительность сонографически обнаруживаемых линейных гиперэхогенных включений в гиалиновом хряще воспаленных суставов достоверно

Чувствительность и специфичность различных критериев в начальной стадии ПА

Диагностический признак	Чувствительность, %	Специфичность, %
Линейные гиперэхогенные включения в гиалиновом хряще (сонографически)	87,5	94,4
Внутрикостные кисты (рентгенологически)	21,7	88,8
Подкожные тофусы	25,0	98,6
Уровень мочевой кислоты от 360 до 480 мкмоль/л	46,9	86,1
Уровень мочевой кислоты >480 мкмоль/л	34,4	97,2
Нарушение ходьбы из-за боли при обострении артрита	84,4	66,7
Нарастание боли до максимума в течение первых суток при обострении артрита	56,3	95,8
Купирование артрита в течение 2 нед	75,0	80,6

($p < 0,05$) выше, чем у большинства остальных маркеров, за исключением выраженной боли при ходьбе. По уровню специфичности в диагностике ПА все изучаемые маркеры достоверно не различались между собой.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования согласуются с данными о высокой частоте обнаружения гиперэхогенных солевых депозитов в поверхностных слоях гиалинового хряща при УЗИ пораженных суставов больных подагрой [3–5]. В исследовании E. Filippucci и соавт. [11] чувствительность этого признака у больных ПА составила 43,6%, а специфичность — 99%. В работе S.A. Wright и соавт. [12] также продемонстрирована высокая специфичность данных УЗИ, авторы не обнаружили гиперэхогенных включений в гиалиновом хряще, имитирующих двойной контур кости у больных ОА, инфекционным артритом и РА. В исследовании S. Ottaviani и соавт. [13] чувствительность выявления симптома «двойного контура кости» при ПА варьировала от 21 до 67% в зависимости от исследованного сустава при специфичности 100%. Особенностью нашей работы было формирование выборки пациентов при их первичном обращении в поликлинику; УЗИ проводилось на этапе дифференциальной диагностики. Во многих случаях не удавалось провести исследование синовиальной жидкости из-за незначительного количества выпота и по организационным причинам, так как обследование проводилось амбулаторно. Необходимо также отметить, что в исследование включались только больные с небольшой длительностью симптоматики артрита (до 6 мес), когда еще не сформировались явно выраженные структурные изменения в суставах. При проведении УЗИ у каждого больного исследовались несколько суставов, как воспаленных в настоящее время, так и воспалявшихся ранее. С этим обстоятельством, по-видимому, и связан достаточно высокий показатель чувствительности выявления гиперэхогенных депозитов в гиалиновом хряще в нашем исследовании (87,5%), который был сравним только с чувствительностью нарушения ходьбы при обострении артрита (84,4%) и гиперурикемии (81,3%) и значительно превышал чувствительность обнаружения

подкожных тофусов (25,0%) и выявления внутрикостных кист при рентгенографии (21,7%). Уровень специфичности ультрасонографического маркера подагры в раннем периоде болезни в нашем исследовании составил 94,4%. Мы наблюдали признаки двойного контура кости у трех больных ОА и у одного больного РА, что, возможно, связано с клинически бессимптомным отложением кристаллов мочевой кислоты в гиалиновом хряще. Это согласуется с данными E. De Miguel и соавт. [14], которые обнаружили гиперэхогенные депозиты мочевой кислоты при УЗИ плюснефаланговых суставов у 7 из 26 пациентов с бессимптомной гиперурикемией.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало достаточно высокую чувствительность и специфичность ультрасонографического обнаружения депозитов мочевой кислоты в гиалиновом хряще в раннем периоде ПА. В связи с этим следует считать перспективным использование в клинической практике первичной специализированной помощи УЗИ суставов с применением линейных датчиков с частотой 15 МГц и выше на этапе дифференциальной диагностики ПА, особенно при отсутствии возможности исследования синовиальной жидкости в поляризованном свете.

Выводы

Сонографическое выявление депозитов солей мочевой кислоты у больных подагрой характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике ПА в течение 6 мес от появления первых симптомов.

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 и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елисеев МС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). *Терапевтический архив*. 2015;87(5):10-5 [Eliseev MS. Dynamics of clinical manifestations of gout in men (data from a 7-year retrospective observation). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(5):10-5 (In Russ.)].
2. Елисеев МС. Алгоритм диагностики и лечения подагры. *Русский медицинский журнал*. 2015;(7):410-4 [Eliseev MS. Algorithm for diagnosis and treatment of gout. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2015;(7):410-4 (In Russ.)].
3. Filippucci E, Di Geso L, Grassi W. Tips and tricks to recognize microcrystalline arthritis. *Rheumatology*. 2012;51(7):18-21. doi: 10.1093/rheumatology/kes332
4. Naredo E, Uson J, Jimenez-Palor M, et al. Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1522-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203487
5. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. Gout classification criteria: an American College of Rheumatology European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1789-98. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237
6. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1986;29:1039-49. doi: 10.1002/art.1780290816
7. Altman R, Alarcon D, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1601-9. doi: 10.1002/art.1780331101
8. Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-81. doi: 10.1002/art.27584
9. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis; development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665-73. doi: 10.1002/art.21972
10. Thiele RG, Schlesinger N. Diagnosis of gout by ultrasound. *Rheumatology*. 2007;46:1116-21. doi: 10.1093/rheumatology/kem058
11. Filippucci E, Riveros MG, Georgescu D, et al. Hyaline cartilage involvement in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease: An ultrasound study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17:178-81. doi: 10.1016/j.joca.2008.06.003
12. Wright SA, Filippucci E, McVeigh C, et al. High resolution ultrasonography of the 1st metatarsal phalangeal joint in gout: a controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:859-64. doi: 10.1136/ard.2006.062802
13. Ottaviani S, Richette P, Allard A, et al. Ultrasonography in gout: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:499-504.
14. De Miguel E, Puig JG, Castillo C, et al. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:157-8. doi: 10.1136/ard.2011.154997

Изменения синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом при артроscopicии

Комарова Е.Б.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Луганск 91045 Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г

Lugansk State Medical University, Lugansk 1g, 50 Years of Lugansk Defense Quarter, Lugansk 91045

Контакты: Елена Борисовна Комарова; elbelcom@ua.fm

Contact: Elena Komarova; elbelcom@ua.fm

Поступила 29.03.17

В синовиальной оболочке (СО) на разных стадиях ревматоидного артрита (РА) могут преобладать экссудативные или пролиферативные процессы, сопровождающиеся деструкцией сустава. Особенности изменений СО следует учитывать при ранней диагностике РА и разработке комплексной терапии заболевания.

Цель исследования — изучить изменения СО при артроscopicии у больных с различной длительностью РА и разным уровнем антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в крови.

Материал и методы. Артроscopicия была выполнена 37 пациентам с РА, использовался артроscopic (Karl Storz GmbH, Германия) диаметром 2,4 мм с углом 30°. У 17 больных продолжительность РА была <2 лет, у 20 — варьировала от 2 до 8 лет; у 15 пациентов уровень АЦЦП в крови не превышал 60 Ед/мл, у 22 он был более высоким. Изменения СО оценивались полуколичественным методом.

Результаты и обсуждение. У пациентов с длительностью РА <2 лет по данным артроscopicии преобладает гиперемия СО с усиленным сосудистым рисунком ($p < 0,01$) и выявляются отложения фибрина ($p < 0,05$), а при длительности РА >2 лет преобладает ворсинчатая гиперплазия с образованием булавовидных ворсин ($p < 0,05$). Повышение уровня АЦЦП >60 Ед/мл ассоциировались с преобладанием воспалительной гиперплазии ($p < 0,01$), гиперемии и СО с выраженным сосудистым рисунком ($p < 0,05$), а также с наличием паннуса ($p < 0,01$).

Ключевые слова: ревматоидный артрит; синовиальная оболочка; артроscopicия; длительность заболевания; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Для ссылки: Комарова ЕБ. Изменения синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом при артроscopicии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):241–244.

SYNOVIAL MEMBRANE CHANGES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS REVEALED DURING ARTHROSCOPY Komarova E.B.

Exudative or proliferative processes accompanied by joint destruction may predominate in the synovial membrane (SM) in different stages of rheumatoid arthritis (RA). The features of SM changes should be considered in the early diagnosis of RA and in the development of combination treatment for this disease.

Objective: to study arthroscopic SM changes in patients with different RA durations and different blood anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody levels.

Subjects and methods. 37 patients with RA underwent arthroscopy with an arthroscope of a 2.4-mm diameter and 30° angle (Karl Storz GmbH, Germany). RA duration was <2 years in 17 patients and ranged from 2 to 8 years in 20; the blood level of anti-CCP antibodies did not exceed 60 IU/ml in 15 patients and it was higher in 22. SM changes were assessed by a semiquantitative method.

Results and discussion. Arthroscopy revealed a preponderance of SM hyperemia with an increased vascular pattern ($p < 0,01$) and fibrin deposits ($p < 0,05$) in patients with a RA duration of < 2 years and that of villous hyperplasia with the formation of club-shaped villi ($p < 0,05$) in those with a RA duration of >2 years. The increase in anti-CCP by >60 U/ml was associated with a predominance of inflammatory hyperplasia ($p < 0,01$), SM hyperemia with a pronounced vascular pattern ($p < 0,05$), as well as with the presence of pannus ($p < 0,01$).

Key words: rheumatoid arthritis; synovial membrane; arthroscopy; disease duration; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

For reference: Komarova EB. Synovial membrane changes in patients with rheumatoid arthritis revealed during arthroscopy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):241–244 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-241-244>

Синовиальная оболочка (СО) при ревматоидном артрите (РА) инфильтрирована большим количеством лимфоцитов и плазматических клеток. Она играет важную роль в патогенезе РА и может производить большое количество биологических агентов (комплемент, иммуноглобулины, цитокины, факторы роста, металлопротеиназы), ответственных за тканевое воспаление и повреждение (образуется паннус, возникают эрозии хряща и развивается деструкция костной ткани) [1, 2]. Артроscopicия коленных суставов позволяет выявлять изменения СО, связанные с развитием хронического воспаления. При осмотре СО обращают внимание на цвет,

отечность, сосудистый рисунок, патологические включения на ее поверхности и в более глубоких слоях, на количество, форму, размеры и строение синовиальных ворсин. СО в норме, как правило, розового цвета, гладкая и прозрачная, с выразительным неярым рисунком тонкой сосудистой сети. При остром синовите наблюдаются выраженный отек, яркая или с застойным оттенком гиперемия СО, пролиферация и гипертрофия ее ворсин. Хронический синовит характеризуется застойной гиперемией, гиперплазией, склерозом и потерей прозрачности синовиального покрова; при разрастании ворсины приобретают булавовидную форму [3, 4].

Артроскопия является минимально инвазивной техникой, безопасной и эффективной для визуализации и биопсии СО в ревматологии. Она применяется как с диагностической (осмотр и биопсия СО с последующим гистологическим исследованием), так и с лечебной целью (синовэктомия в сочетании с дебридментом сустава), что является важным методом лечения хронического синовита при РА [4, 5]. Некоторые исследования показали, что воспалительные изменения СО коррелируют с клинической картиной, с рентгенологическими изменениями, а также с длительностью РА [6, 7]. Одним из основных иммунологических маркеров для ранней диагностики РА являются антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Кроме того, АЦЦП служат предиктором тяжелого течения РА [8, 9].

Особенности изменений СО могут учитываться при проведении диагностики и разработке комплексной терапии РА.

Таблица 1 Протокол оценки СО сустава у больных РА при артроскопии

Баллы	Признаки
<i>Гиперплазия синовиальной оболочки</i>	
0 – нет	Гладкая поверхность оболочки
1 – незначительная	Незначительный отек
2 – умеренная	Значительный отек
3 – выраженная	Синовиальная ткань образует складки
4 – резко выраженная	Массивная ткань СО затрудняет осмотр
<i>Гиперемия СО</i>	
0 – отсутствует	Сосуды четкие, тонкие, просматриваются
1 – незначительная	Сосуды четкие, тонкие, акцент яркого рисунка
2 – умеренная	Сосуды четкие, яркие, ровные и изогнутые, местами с лакунами
3 – выраженная	Контуры сосудов нечеткие, рисунок сливается, много лакун
4 – резко выраженная	Контуры сосудов плохо просматриваются, много лакун, густой красный цвет, местами цианоз
<i>Атрофические изменения СО</i>	
0 – нет	Синовиальная ткань нежно-розового цвета
1 – незначительные	Сосудистый рисунок незначительный, но просматривается без пробелов
2 – умеренные	Слабая васкуляризация, аваскулярные очаги желтоватого и беловатого цвета
3 – выраженные	Аваскулярные поля
4 – резко выраженные	Желтая или белая аваскулярная вялая ткань
<i>Тип гиперплазии СО</i>	
0 – нет	Поверхность оболочки лишена ворсин
1 – ворсинчатая	Поверхность оболочки полностью покрыта ворсинами
2 – смешанная	Ворсинчатая и безворсинчатая гиперплазия в одном отделе сустава
3 – комбинированная	Выросты гиперплазированной оболочки покрыты ворсинами
<i>Паннус</i>	
0 – отсутствует	
1 – слабо выраженный	Нежная грануляционная ткань в области периферических отделов мениска
2 – умеренный	Расширяется на мениски и поверхность суставного хряща
3 – выраженный	Поглощает мениски
4 – массивный	Расширяется на плато большеберцовой кости
<i>Фибрин</i>	
0 – нет	
1 – мелкие пластины	
2 – массивные сгустки	

Цель исследования — изучить особенности СО коленного сустава при артроскопии у больных с различной длительностью РА и разным уровнем АЦЦП в крови.

Материал и методы

В исследование были включены 37 пациентов с РА; верификация диагноза согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. Среди обследованных преобладали женщины (84%), средний возраст составлял 41,3±11,4 года. У 17 (46%) пациентов продолжительность РА была <2 лет (средний возраст — 42,8±10,2 года, длительность заболевания — 12,8±7,6 мес); у 20 (54%) она варьировала от 2 до 8 лет (средний возраст — 46,2±12,3 года, длительность заболевания — 5,8±1,8 года). Уровень АЦЦП в крови определяли иммуноферментным методом (Orgentec, Германия). У 15 (40,5%) пациентов он не превышал 60 Ед/мл, у 22 (59,5%) был более высоким. Пациенты сравниваемых групп статистически не различались по клинико-демографическим показателям.

Все артроскопии были выполнены в одной и той же стерильной операционной, использовался артроскоп (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Германия) диаметром 2,4 мм с углом 30°. Артроскопия коленного сустава осуществлялась по стандартной методике: после обезболивания кожи и капсулы сустава 10–15 мл 1% раствора лидокаина делали два доступа (через разрез на коже длиной 4–5 мм) — верхнелатеральный и медиальный. Положение пациента было на спине, коленный сустав сгибали под углом 40° и заключали в подколенную подставку. Осматривали все отделы сустава, промывание сустава для визуализации проводили на протяжении всей процедуры, но сведено к минимуму (обычно от 500 до 1000 мл). После процедуры артроскопии на разрезы кожи накладывали стерильные повязки, на область колена — фиксирующую повязку. Вся процедура артроскопии записывалась на видео для последующей оценки изменений коленного сустава.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено этическим комитетом ГУ «Луганский государственный медицинский университет». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол оценки артроскопических изменений СО суставов больного РА разработан на основе имеющихся методик [3] и собственного опыта (табл. 1).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью непараметрических методов на персональном компьютере с использованием пакетов лицензионных программ Statistica (Stat-Soft, США). Оценивали медиану (Me), 25-й и 75-й перцентили, критерий Манна–Уитни (Z), статистически значимые различия определяли при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Результаты анализа изменений СО коленного сустава в зависимости от длительности РА представлены в табл. 2.

Выраженность воспалительной гиперплазии СО в сравниваемых группах была практически одинакова. При меньшей длительности РА гиперемия была более значительной. Большая длительность РА ассоциировалась с более выраженной ворсинчатой гиперплазией (булаво-

видные ворсины; $p < 0,05$). Прослеживалась тенденция к большей распространенности атрофических изменений при большей длительности РА, однако эти различия не достигали статистической значимости. У больных с разной длительностью РА не было выявлено достоверных различий и по степени развития паннуса. При меньшей длительности РА в полости коленных суставов, выявлялось большее количество фибрина ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с длительностью РА < 2 лет преобладает гиперемия СО с выраженным сосудистым рисунком (рис. 1), которая сопровождается накоплением фибрина (рис. 2). У больных с длительностью РА > 2 лет преобладает ворсинчатая гиперплазия СО с образованием булавовидных ворсин (рис. 3).

При АЦЦП > 60 ед/мл отмечались достоверно более выраженные воспалительная гиперплазия ($p < 0,01$) и гиперемия ($p < 0,05$) СО, чем при меньших значениях этого показателя (табл. 3). Разрастание паннуса (рис. 4) также было более значительным при АЦЦП > 60 ед/мл ($p < 0,01$). В то же время наличие ворсинчатой гиперплазии и количество фибрина при разных уровнях АЦЦП существенно не различались (см. рис. 4)

Обсуждение

Существуют методологические и классификационные подходы к оценке состояния внутрисуставного хряща при артроскопии у больных остеоартритом на разных стадиях, но без оценки СО [10]. Шведскими учеными был разработан артроскопический счет изменения СО при синовитах коленного сустава, который включал оценку гипертрофии, васкуляризации и гиперемии в баллах (0 — изменений нет, 4 — максимальные изменения) [4], однако это не отражало полную картину воспалительно-пролиферативных процессов в СО. В нашем исследовании были использованы критерии для оценки как воспалительно-экссудативных, так и пролиферативных процессов в СО при артроскопии у больных РА.

Ангиогенез является важным этапом патогенеза РА на ранних стадиях, обеспечивая миграцию иммунвоспалительных клеток в СО, снабжение питательными веществами и кислородом пролиферирующей ткани. Увеличенная площадь эндотелиальной поверхности также создает огромный потенциал для продукции цитокинов, молекул адгезии и факторов роста, что способствует развитию пролиферативно-деструктивных процессов в СО с формированием костно-хрящевых эрозий [11, 12]. В нашем исследовании у больных ранним РА преобладали процессы воспалительной гиперемии и васкуляризации СО, а также накопление фибрина, тогда как у больных с длительным течением РА превалирует гиперплазия СО. Ряд авторов подчеркивают, что именно в начале РА в СО интенсивно протекают процессы ангиогенеза и вос-

Таблица 2 Изменения СО суставов в зависимости от длительности РА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Признаки	Длительность РА		p
	< 2 лет (n=17)	≥ 2 лет (n=20)	
Воспалительная гиперплазия СО	2 [1; 3]	2 [1; 4]	0,85
Гиперемия и выраженный сосудистый рисунок СО	3 [1; 4]	2 [1; 3]	0,014
Ворсинчатая гиперплазия СО	2 [1; 3]	3 [2; 3]	0,042
Атрофические изменения СО	1 [1; 2]	2 [1; 3]	0,062
Наличие паннуса	2 [1; 3]	2 [1; 4]	0,16
Наличие фибрина	1 [0; 2]	1 [0; 1]	0,035

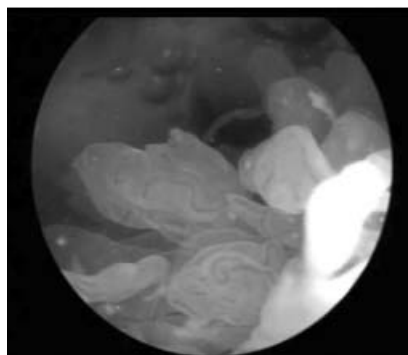


Рис. 1. Гиперемия и выраженный сосудистый рисунок СО коленного сустава у пациента с РА длительностью 10 мес

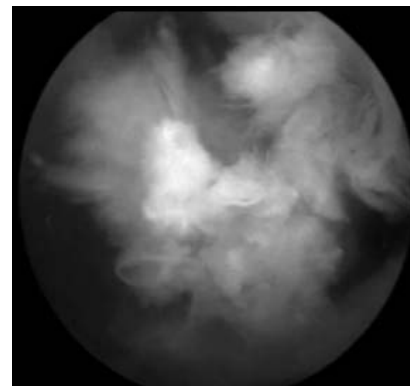


Рис. 2. Массивные сгустки фибрина у пациента с длительностью РА > 5 лет

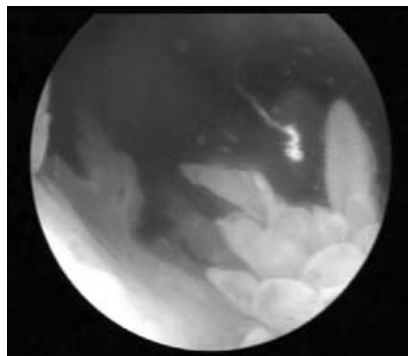


Рис. 3. Гиперплазия СО с булавовидными ворсинками у пациента с РА длительностью 3 года

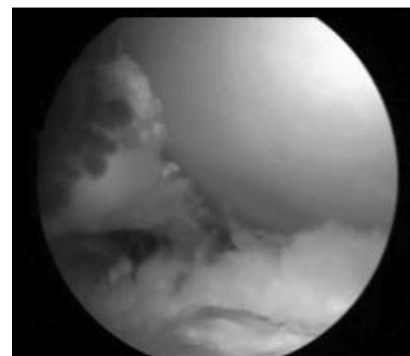


Рис. 4. Наличие паннуса в коленном суставе у высокопозитивного по АЦЦП больного РА

Таблица 3 Изменения СО суставов в зависимости от уровня АЦЦП в крови, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Признак	АЦЦП		p
	≤ 60 ед/мл (n=15)	> 60 ед/мл (n=22)	
Воспалительная гиперплазия СО	2 [1; 3]	3 [1; 4]	0,01
Гиперемия и выраженный сосудистый рисунок СО	2 [1; 3]	3 [1; 4]	0,04
Ворсинчатая гиперплазия СО	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,22
Атрофические изменения СО	1 [1; 3]	2 [1; 3]	0,07
Наличие паннуса	2 [1; 3]	3 [1; 4]	0,006
Наличие фибрина	1 [0; 1]	1 [1; 2]	0,055

паления, а на более поздних стадиях превалируют пролиферативные процессы [13, 14].

В нашем исследовании при АЦЦП >60 ед/мл в СО отмечались более выраженные воспалительные процессы, ангиогенез и формирование паннуса, чем при меньших значениях этого показателя, что может быть связано с более агрессивным течением РА у данной категории больных с быстрым развитием костно-хрящевой деструкции [15]. Полученные данные подтверждают и другие авторы, наблюдавшие более тяжелое течение РА, раннее развитие деструкции в суставах и быстрое прогрессирование заболевания у высокопозитивных по АЦЦП больных [9, 16, 17].

Дальнейшее детальное исследование СО может способствовать разработке дифференцированного подхода к комплексному лечению РА в зависимости от длительности заболевания и тяжести течения. Артроскопия также может быть использована для оценки влияния терапии на процессы ангиогенеза и пролиферации СО у больных РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dhaouadi T, Sfar I, Abelmoula L, et al. Role of immune system, apoptosis and angiogenesis in pathogenesis of rheumatoid arthritis and joint destruction, a systematic review. *Tunis Med.* 2007;85(12):991-8.
2. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. The synovium in rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J.* 2011;5:107-14. doi: 10.2174/1874312901105010107
3. Лялина ВВ, Шехтер АБ. Артроскопия и морфология синовиов. Москва: Наука; 2007. 108 с. [Ljalina VV, Shehter AB. *Artroskopiya i morfologiya sinoviov* [Arthroscopy and morphology of synovitis]. Moscow: Nauka; 2007. 108 p.].
4. Klint E, Catrina AI, Matt P, et al. Evaluation of arthroscopy and macroscopic scoring. *Arthr Res Ther.* 2009;11:R81. doi: 10.1186/ar2714
5. Carl HD, Swoboda B. Effectiveness of arthroscopic synovectomy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2008;67(6):485-90.
6. Capitanescu B, Simionescu C, Margaretsu C, et al. Clinical and morphological aspects of synovitis in early rheumatoid arthritis. *Curr Health Sci J.* 2011;37(1):17-20.
7. Vordenbüumen S, Sewerin P, Lögters T, et al. Inflammation and vascularisation markers of arthroscopically-guided finger joint synovial biopsies reflect global disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Jan-Feb;32(1):117-20.
8. Machold KP. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:342-9. doi: 10.1093/rheumatology/kel237
9. Algergawy SA, Abd El-Sabour M, Osman AS, et al. Early diagnostic and prognostic values of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and cartilage oligomeric matrix protein in rheumatoid arthritis. *Egypt J Immunol.* 2013;20(2):11-20.
10. Лучихина ЛВ, Каратеев ДЕ. Новые подходы к ранней диагностике артроза и перспективы его патогенетической терапии. Современная ревматология. 2014;8(4):33-8 [Luchikhina LV, Karateev DE. New approaches to early diagnosis of arthrosis and prospects for its pathogenetic therapy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;8(4):33-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-4-33-38
11. Paleolog EM. The vasculature in rheumatoid arthritis: cause or consequence? *Int J Exp Pathol.* 2009;90(3):249-61. doi: 10.1111/j.1365-2613.2009.00640.x
12. Marrelli A, Cipriani P, Liakouli V, et al. Angiogenesis in rheumatoid arthritis: a disease specific process or a common response to chronic inflammation? *Autoimmun Rev.* 2011;10(10):595-8. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.020
13. Clavel G, Bessis N, Lemeiter D, et al. Angiogenesis markers (VEGF, soluble receptor of VEGF and angiopoietin-1) in very early arthritis and their association with inflammation and joint destruction. *Clin Immunol.* 2007;124(2):158-64. doi: 10.1016/j.clim.2007.04.014
14. Раденска-Лоповок СГ. Ревматические заболевания. Морфологическая диагностика: Руководство для врачей. Москва: Практическая медицина; 2014. С. 13 [Radenska-Lopovok SG. *Revmaticheskie zabolevaniya. Morfologicheskaya diagnostika: Rukovodstvo dlya vrachey* [Rheumatic diseases. Morphological diagnostics: A guide for doctors]. Moscow: Prakticheskaya Meditsina; 2014. P.13].
15. Van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EW, et al. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):53-60. doi: 10.1002/art.23148
16. Boyesen P, Hoff M, Odegard S, et al. Antibodies to cyclic citrullinated protein and erythrocyte sedimentation rate predict hand bone loss in patients with rheumatoid arthritis of short duration: a longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R103. doi: 10.1186/ar2749
17. Демидова НВ. Взаимосвязь иммуногенетических и иммунологических маркеров и их влияние на активность заболевания и рентгенологическое прогрессирование у больных ранним ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2009;47(3):12-7 [Demidova NV. Relationship of immunogenetic and immunologic markers and their influence on disease activity and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(3):12-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1307

Выводы

1. У пациентов с длительностью РА до 2 лет преобладает гиперемия СО с усиленным сосудистым рисунком и наличием фибрина.

2. У пациентов с длительностью РА >2 лет преобладает ворсинчатая гиперплазия СО.

3. Для высокопозитивных по АЦЦП больных РА характерны воспалительная гиперплазия СО, гиперемия с выраженным сосудистым рисунком и наличие паннуса.

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 исследование.

Взаимосвязь FoxP3+ регуляторных Т-клеток с активностью заболевания и уровнем антител при раннем ревматоидном артрите

Авдеева А.С.¹, Рубцов Ю.П.², Дыйканов Д.Т.², Попкова Т.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», кафедра биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины; ³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия ¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119192 Москва, Ломоносовский проспект, 31, корп. 5; ³119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University; ³Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³31, Lomonosovsky Prospect, Build. 5, Moscow 119192; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева; 9056249400@mail.ru

Contact: Anastasia Avdeeva; 9056249400@mail.ru

Поступила 27.02.17

Цель — проанализировать взаимосвязь количества FoxP3+ регуляторных Т-клеток (T_{reg}) с клинико-лабораторными показателями активности заболевания и уровнем антител в группе пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование были включены 45 не получавших ранее терапии метотрексатом пациентов с ранним РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), в том числе 39 женщин; медиана возраста составила 52,0 [32,5; 57,5] года, длительность заболевания — 5 [4; 6] мес, DAS28 — 5,01 [4,18; 5,8]; 71,1% больных были позитивны по ревматоидному фактору (РФ) и 88,9% позитивны по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Относительное и абсолютное количество T_{reg} (FoxP3+CD25+; CD152+surface; CD152+intracellular; FoxP3+CD127-; CD25+CD127-; FoxP3+ICOS+; FoxP3+CD154+; FoxP3+CD274+) определялось методом иммунофлюоресцентного окрашивания и многоцветной проточной цитофлюориметрии. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Результаты и обсуждение. У 22 (48,9%) больных была высокая, у 20 (44,4%) — умеренная и у 3 (6,7%) — низкая активность патологического процесса по DAS28. У пациентов с ранним РА, по сравнению со здоровыми донорами, отмечалось более низкое процентное количество (ПК) FoxP3+CD25+ клеток, ПК и абсолютное содержание (абс.) FoxP3+ICOS+ клеток, ПК и абс. FoxP3+CD154+ и FoxP3+CD274+ Т-клеток; $p < 0,05$ во всех случаях. Регистрировалась отрицательная корреляционная взаимосвязь: ПК FoxP3+CD25+ с С-реактивным белком (СРБ) ($r = -0,4$); ПК 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.

Среди серонегативных по РФ больных была выявлена более высокая ПК CD25+CD127-, ПК и абс. Foxp3+CD154+ и Foxp3+CD274+ Т-лимфоцитов.

Заключение. Представленные данные позволяют говорить о снижении количества и функциональной активности T_{reg} при раннем РА, что ассоциируется с более высокой активностью заболевания, наличием системных проявлений болезни, а также сопровождается гиперпродукцией антител.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит; активность заболевания; аутоантитела; регуляторные Т-лимфоциты.

Для ссылки: Авдеева АС, Рубцов ЮП, Дыйканов ДТ и др. Взаимосвязь FoxP3+ регуляторных Т-клеток с активностью заболевания и уровнем антител при раннем ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):245–251.

THE RELATIONSHIP OF FoxP3+ T REGULATORY CELLS TO DISEASE ACTIVITY AND ANTIBODY LEVELS IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Avdeeva A.S.¹, Rubtsov Yu.P.², Dyikanov D.T.², Nasonov E.L.^{1,3}

Objective: to analyze the relationship of the count of FoxP3+ T regulatory cells (T_{reg}) to the clinical and laboratory parameters of disease activity and the levels of antibodies in a group of patients with early rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The investigation enrolled 45 patients with early RA (2010 ACR/EULAR criteria) who had not previously received treatment with methotrexate, including 39 women; median age was 52.0 [32.5; 57.5] years; disease duration, 5 [4; 6] months, DAS28 5.01 [4.18; 5.8]; 71.1% of the patients were rheumatoid factor (RF) positive and 88.9% were anti-cyclic citrullinated peptide positive. The relative and absolute counts of T_{reg} (FoxP3+CD25+; CD152+surface; CD152+intracellular; FoxP3+CD127-; CD25+CD127-; FoxP3+ICOS+; FoxP3+CD154+; FoxP3+CD274+) were measured by immunofluorescence staining and multicolor flow cytometry. A control group consisted of 20 healthy donors who were matched for sex and age with the examined patients.

Results and discussion. DAS28 was high, moderate, and low in 22 (48.9%), 20 (44.4%), and 3 (6.7%) patients, respectively. As compared with the healthy donors, the patients with early RA were observed to have lower values in the percentage of FoxP3+CD25+ cells, in the percentage and absolute count of FoxP3+ICOS+ cells, in the percentage and absolute count of FoxP3+CD154+ and FoxP3+CD274+ T cells; $p < 0.05$ in all cases.

Negative correlation was recorded between the percentage of FoxP3+CD25+ and C-reactive protein (CRP) ($r = -0.4$); that of CD152+intracellular and DAS28 ($r = -0.35$), ESR ($r = -0.46$), CRP ($r = -0.54$); that of FoxP3+CD127 and CRP ($r = -0.42$); that of CD25+CD127 and DAS28 ($r = -0.38$), SDAI ($r = -0.41$), CDAI ($r = -0.36$), ESR ($r = -0.39$), CRP ($r = -0.47$); $p < 0.05$ in all cases.

The patients who were seronegative for RF were found to have higher values in the percentage of CD25+CD127-, in the percentage and absolute count of Foxp3+CD154+ and Foxp3+CD274+ T lymphocytes.

Conclusion. The given data may indicate that the count and functional activity of T_{reg} were decreased in early RA, which is associated with higher disease activity, the systemic manifestations of the disease and which is also accompanied by antibody hyperproduction.

Key words: early rheumatoid arthritis; disease activity; autoantibodies; T regulatory lymphocytes.

For reference: Avdeeva AS, Rubtsov YuP, Dyikanov DT et al. The relationship of FoxP3+ T regulatory cells to disease activity and antibody levels in early rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):245–251 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-245-251>

FoxP3+ регуляторные Т-клетки (T_{reg}) играют ключевую роль в иммунной системе благодаря подавлению гипериммунного ответа в отношении аутоантигенов, а также кишечных условно-патогенных микроорганизмов [1, 2]. В последние годы получены данные о способности T_{reg} подавлять различные иммуновоспалительные реакции в ответ на широкий спектр физиологических и патологических стимулов, включая микроорганизмы, опухолевые клетки, аллогенные трансплантаты, клетки плода, а также при ожирении и атеросклеротическом поражении сосудов [2, 3]. Впервые эта роль была продемонстрирована у мышей, которые вследствие генетического дефекта с рождения лишены T_{reg} , что приводило к развитию аутоиммунного гастрита, тиреоидита, диабета и воспалительных заболеваний кишечника [4]. Впоследствии во многих исследованиях было показано, что дефекты в CD4+CD25+Foxp3+ T_{reg} способствуют развитию аутоиммунных заболеваний и что эти процессы можно предотвратить путем трансплантации функциональных T_{reg} от здоровых животных больным [5]. Ведущую роль CD4+CD25+FOXP3+ Т-клеток в контроле иммунологической толерантности к собственным антигенам наглядно иллюстрируют врожденные наследственные заболевания человека, вызываемые мутациями в гене *FOXP3* и проявляющиеся в развитии летального синдрома IPEX (Immunodysregulation, Polyendocrinopathy and Enteropathy, X-Linked), характеризующегося сахарным диабетом 1-го типа, тиреоидитом, тяжелой аллергией и воспалительным поражением кишечника, которые сочетаются с цитокиновым «штормом» [6].

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 [7–10]. В настоящее время выделяют несколько субпопуляций эффекторных CD4+ Т-хелперов (Th), которые различаются в зависимости от набора продуцируемых ими цитокинов и спектра клеток-мишеней. Th1-клетки ответственны за клеточный иммунитет и участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний, Th2-клетки — поддерживают гуморальный иммунитет и, наряду с регуляцией иммуни-

тета 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 [11]. Негативную регуляцию Th1-, Th2- и Th17-лимфоцитов осуществляют T_{reg} .

В настоящее время в литературе представлено большое количество работ, посвященных оценке уровня и фенотипа T_{reg} при РА как в периферическом кровотоке, так и в синовиальной жидкости [12–26], однако полученные в них данные весьма противоречивы и требуют дальнейшего уточнения. 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) [27, 28].

Целью нашей работы являлась оценка взаимосвязи количества T_{reg} с активностью заболевания и уровнем антител у пациентов с ранним РА.

Материал и методы

В исследование было включено 45 пациентов с ранним РА, соответствующим критериям 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 или II рентгенологическую стадию, I функциональный класс, до включения в исследование пациенты не получали базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и глюкокортикоидов. 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 $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили 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 фикола, 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 цитофлюо-

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

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

риметрии на анализаторе BD LSR Fortessa (Becton Dickinson). Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными пациентами. Нормальные значения различных субпопуляций T_{reg} 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 на $10^9/л$; ПК CD152+surface — 0,13–4,9%, абс. — 0,00006–0,0018 на $10^9/л$; ПК CD152+intracellular — 36,3–89,8%, абс. — 0,00003–0,00108 на $10^9/л$; ПК FoxP3+CD127- — 3,2–8,5%, абс. — 0,03–0,096 на $10^9/л$; ПК CD25+CD127- — 3,9–9,7%, абс. — 0,03–0,09 на $10^9/л$; ПК FoxP3+ICOS+ — 7,0–27,5%, абс. — 0,002–0,019 на $10^9/л$; ПК FoxP3+CD154+ — 0,39–3,25%, абс. — 0,0001–0,0019 на $10^9/л$; ПК FoxP3+CD274+ — 0,47–3,43%, абс. — 0,00016–0,00334 на $10^9/л$.

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–Уоллиса, 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%) пациентов 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] и CDAI — 20,0 [15,0; 26,0]. Повышенный уровень СРБ регистрировался у 30 (66,7%), а СОЭ — у 26 (57,8%) больных.

В группе раннего РА, по сравнению со здоровыми донорами, регистрировалось более низкое ПК FoxP3+CD25+ клеток (5,53 [4,09; 6,48] и 6,92 [5,84; 7,96]%), ПК и абс. FoxP3+ICOS+ клеток (6,91 [2,14; 11,47] и 10,83 [9,27; 13,71]%; 0,0035 [0,0013; 0,0067] и 0,0068 [0,0039; 0,009] $10^9/л$), ПК и абс. FoxP3+CD154+ клеток (0,47 [0,19; 0,83] и 1,51 [1,12; 2,08]%; 0,0002 [0,00009; 0,0005] и 0,00087 [0,00047; 0,0014] $10^9/л$) и FoxP3+CD274+ Т-клеток (0,63 [0,34; 1,49] и 1,94 [1,16; 2,25]%; 0,0003 [0,0002; 0,00065] и 0,001 [0,0006; 0,0016] $10^9/л$; $p < 0,05$ во всех случаях).

Была установлена положительная корреляционная взаимосвязь между: ПК CD4+ и CDAI ($r=0,4$; $p=0,04$), абс. CD4+ и CDAI ($r=0,4$; $p=0,03$), HAQ ($r=0,46$; $p=0,04$). Регистрировалась отрицательная корреляционная взаимосвязь между: ПК FoxP3+CD25+ и СРБ ($r=-0,5$; $p=0,026$), ПК CD152+intracellular и СРБ ($r=-0,53$; $p=0,023$), ПК FoxP3+CD127- и СРБ ($r=-0,65$; $p=0,02$), ПК CD25+CD127- и DAS28 ($r=-0,64$; $p=0,016$), ПК CD25+CD127- и SDAI ($r=-0,6$; $p=0,03$), ПК CD25+CD127- и CDAI ($r=-0,6$; $p=0,03$), ПК CD25+CD127- и СОЭ ($r=-0,59$; $p=0,032$), ПК CD25+CD127- и СРБ ($r=-0,63$; $p=0,02$).

Затем все пациенты были разделены на две группы в зависимости от исходной активности патологического процесса: первую группу составили больные с высокой

воспалительной активностью: (DAS28 $> 5,1$, SDAI > 26 , CDAI > 22), а вторую — с умеренной и низкой. Среди пациентов первой группы регистрировалось более низкое ПК CD25+CD127- T_{reg} по сравнению с больными второй группы (5,1 [4,9; 5,6] и 6,9 [6,4; 7,9]; $p < 0,05$; рис. 1). Также мы оценили различия в уровнях T_{reg} у пациентов с РА в зависимости от наличия системных проявлений заболевания. При наличии системных проявлений РА ($n=7$) регистрировалось более низкое ПК FoxP3+CD127- клеток (4,23 [2,76; 5,4] и 6,4 [4,9; 7,3]) и CD25+CD127- клеток (5,05 [3,52; 5,1] и 6,63 [5,6; 7,9]; $p < 0,05$ во всех случаях; рис.2).

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали больные, позитивные по РФ и/или АЦЦП. У большинства пациентов — 31 (68,9%) — выявлялись повышенные уровни и РФ, и АЦЦП, 8 (17,8%) — были позитивны по АЦЦП и негативны по РФ и 4 (8,8%) — негативны по РФ и АЦЦП. Мы проанализировали уровни субпопуляции T_{reg} у пациентов в зависимости от различного спектра антител в сыворотке крови. Среди серонегативных по РФ больных было выявлено более высокое ПК CD25+CD127-, ПК и абс. Foxp3+CD154+ и Foxp3+CD274+ Т-лимфоцитов (табл. 2, рис. 3). Достоверной разницы между группами, позитивными и негативными по АЦЦП, выявлено не было, вероятно, в связи с малым числом негативных по АЦЦП больных.

Также была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем IgM РФ и ПК Foxp3+CD274+ Т-лимфоцитов ($r=-0,4$; $p=0,003$).

Обсуждение

При анализе уровня T_{reg} нами было выявлено снижение ПК CD4+FoxP3+CD25+ T_{reg} в группе пациентов с ранним РА по сравнению со здоровыми донорами. В литературе представлены противоречивые данные об уровне T_{reg} в синовиальной жидкости и периферической крови при РА. В подавляющем большинстве исследований указывается на увеличение содержания T_{reg} в синовиальной

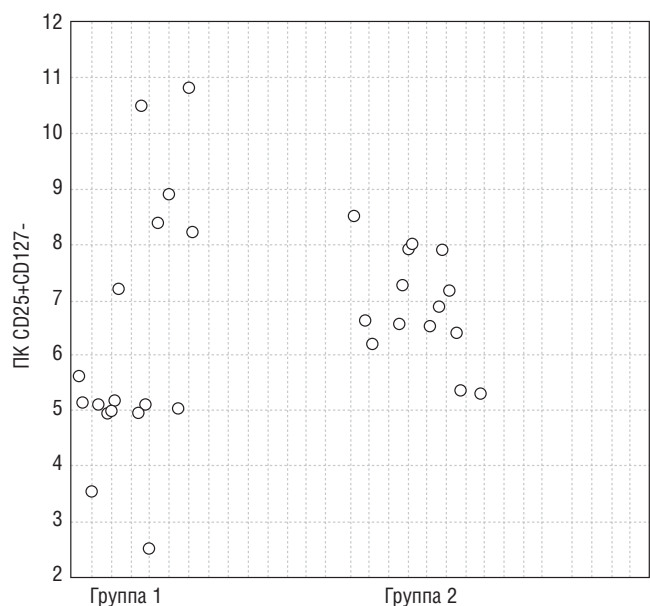


Рис. 1. Относительное количество CD25+CD127- Т-лимфоцитов в группах пациентов в зависимости от активности заболевания

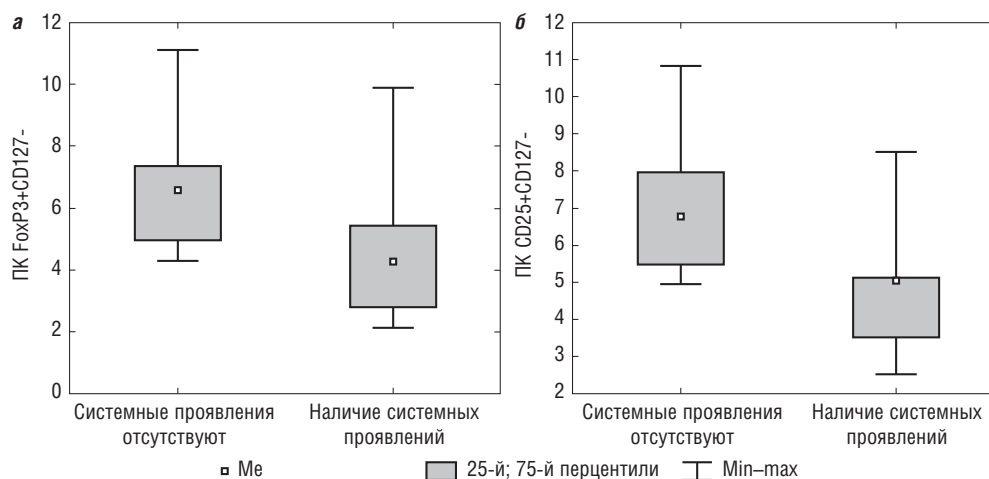


Рис. 2. ПК FoxP3+CD127- клеток (а) и CD25+CD127- клеток (б) в группах больных в зависимости от наличия системных проявлений заболевания

жидкости пациентов с РА [12–20], однако данные об уровне данной клеточной субпопуляции в периферической крови противоречивы. Выявлено как уменьшение ПК циркулирующих T_{reg} [13, 18, 21, 22], так и его увеличение [14, 23] или отсутствие отличий по уровню T_{reg} клеток от здоровых доноров [12, 15, 16, 20, 23–26] или пациентов с остеоартритом [19]. Вероятно, подобное несоответствие связано со сложностью в выделении данной клеточной субпопуляции из общего пула Т-лимфоцитов в связи с отсутствием универсального поверхностного маркера T_{reg} . В более ранних исследованиях T_{reg} определяли как CD4+CD25+ лимфоциты и не оценивали экспрессию FoxP3 [12–16, 26]; G. Нап и соавт. [23] отметили, что среди CD25+ клеток встречаются FoxP3- Т-лимфоциты, которые не являются регуляторными; вероятно,

с этим может быть связано завышенное количество T_{reg} в периферической крови при РА, продемонстрированное в ряде исследований. Как уже отмечалось выше, уровень T_{reg} в синовиальной жидкости пациентов с РА значительно повышен; также многочисленные публикации продемонстрировали сохранение супрессорного эффекта данных клеток *in vitro*, тем не менее воспалительная среда сустава может заметно снижать их активность. При этом на экспериментальных моделях, а также у пациентов с ревматическими заболеваниями была продемонстрирована потеря способности T_{reg} ингибировать синтез интерлейкина 6 (ИЛ6) и интерферона γ (ИФН γ) эффекторными клетками при сохранении способности ограничивать их пролиферацию [29, 30]. Рядом авторов представлены данные о резистентности эффекторных клеток ($T_{эфф}$) при РА

Таблица 2 Уровни субпопуляций T_{reg} у серопозитивных и серонегативных по IgM РФ больных, Me [25-й; 75-й перцентили]

Субпопуляции T_{reg}	Серопозитивные по IgM РФ пациенты (n=32)	Серонегативные по IgM РФ пациенты (n=13)	p
ПК CD4+	46,6 [38,9; 49,4]	39,9 [30,1; 45,1]	Нд
абс. CD4+ на 10 ⁹ /л	0,9 [0,69; 1,1]	0,6 [0,4; 0,9]	Нд
ПК FoxP3+CD25+	5,5 [4,6; 6,9]	6,02 [4,01; 6,9]	Нд
абс. FoxP3+CD25+ на 10 ⁹ /л	0,05 [0,03; 0,06]	0,04 [0,03; 0,06]	Нд
ПК CD152+surface	0,7 [0,24; 1,7]	0,37 [0,12; 2,2]	Нд
абс. CD152+surface на 10 ⁹ /л	0,0003 [0,0001; 0,0008]	0,0002 [0,00006; 0,001]	Нд
ПК CD152+intracellular	65,8 [47,0; 75,7]	56,4 [47,9; 67,3]	Нд
абс. CD152+intracellular на 10 ⁹ /л	0,0005 [0,00007; 0,001]	0,0009 [0,00008; 0,007]	Нд
ПК FoxP3+CD127-	5,2 [4,4; 7,3]	6,54 [5,9; 8,5]	Нд
абс. FoxP3+CD127- на 10 ⁹ /л	0,05 [0,03; 0,07]	0,05 [0,05; 0,06]	Нд
ПК CD25+CD127-	5,9 [5,1; 7,1]	7,9 [7,2; 8,4]	0,04
абс. CD25+CD127- на 10 ⁹ /л	0,05 [0,04; 0,07]	0,06 [0,03; 0,07]	Нд
ПК FoxP3+ICOS+	4,1 [1,9; 9,9]	11,8 [6,9; 12,8]	Нд
абс. FoxP3+ICOS+ на 10 ⁹ /л	0,002 [0,001; 0,005]	0,007 [0,004; 0,008]	Нд
ПК FoxP3+CD154+	0,3 [0,2; 0,7]	1,2 [0,7; 1,2]	0,02
абс. FoxP3+CD154+ на 10 ⁹ /л	0,0001 [0,00009; 0,0004]	0,0007 [0,0004; 0,0007]	0,01
ПК FoxP3+CD274+	0,4 [0,3; 0,7]	1,49 [1,25; 2,2]	0,009
абс. FoxP3+CD274+ на 10 ⁹ /л	0,0002 [0,0001; 0,0004]	0,0008 [0,0007; 0,001]	0,007

Примечание. Нд – разница между группами не достоверна.

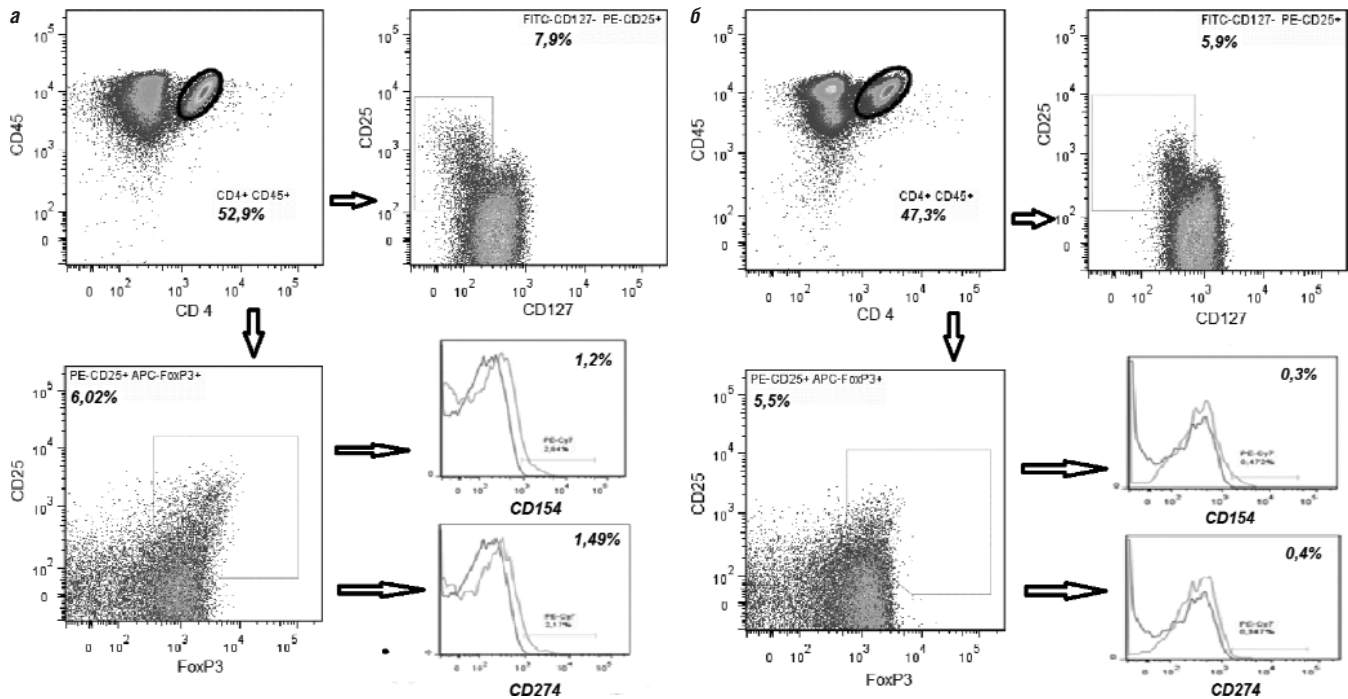


Рис. 3. Относительные уровни T_{reg} в группах серонегативных (а) и серопозитивных (б) по IgM РФ пациентов с ранним РА

к супрессии T_{reg} . E. Wehrens и соавт. [31] продемонстрировали снижение подавления активности Т-лимфоцитов, выделенных из синовиальной жидкости пациентов с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), T_{reg} . Авторы установили, что этот эффект не связан с функциональным дефектом самих T_{reg} , так как они подавляли активность T_{eff} периферической крови; вместе с тем T_{eff} , выделенные из воспаленного сустава, в меньшей степени реагировали на супрессорные стимулы T_{reg} . Авторы сделали предположение, что подобный эффект, возможно, связан с гиперактивацией протеинкиназы В/с-акт в T_{eff} под влиянием провоспалительных цитокинов — ИЛ6 и фактора некроза опухоли α (ФНО α), а также установили, что блокирование данного фермента восстанавливало чувствительность T_{eff} к ингибирующим эффектам T_{reg} . Еще одним механизмом резистентности эффекторных клеток может служить нарушение чувствительности этих клеток к PD-1 сигнализации, что было продемонстрировано A. Raptourouli и соавт. [32] при культивировании клеток здоровых доноров в присутствии синовиальной жидкости пациентов с РА.

В нашей работе была установлена взаимосвязь между активностью РА и уровнем T_{reg} в периферическом кровотоке. Так, среди пациентов с высокой активностью патологического процесса регистрировался более низкий уровень CD25⁺CD127⁻ T_{reg} , а также была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь числа FoxP3⁺CD25⁺, CD152⁺intracellular и CD25⁺CD127⁻ T_{reg} с клинико-лабораторными показателями активности РА. В литературе представлены противоречивые данные о взаимосвязи количества T_{reg} с активностью заболевания и уровнями острофазовых показателей. Так, в ряде работ выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между DAS28 и ПК циркулирующих Foxp3⁺ T_{reg} [16, 21, 22]. С другой стороны, среди пациентов с высокой активностью заболевания авторы регистрируют высокое содержа-

ние CD25⁺Foxp3⁺ Т-клеток [21, 25]. В синовиальной ткани пациентов с РА F. Behrens и соавт. [33] отметили прямую взаимосвязь между T-bet/FoxP3 mRNA и DAS28. Также рядом авторов была продемонстрирована обратная взаимосвязь СОЭ и концентрации СРБ с уровнем T_{reg} , хотя другие исследователи подобной взаимосвязи не обнаружили [17, 18, 22, 23].

Основной особенностью аутоиммунных ревматических заболеваний является продукция широкого спектра аутоантител, которая может быть связана или с непрерывной пролиферацией короткоживущих плазматических клеток, или с активацией долгоживущих плазматических клеток, образующихся в зародышевых центрах периферических лимфоидных органов [34, 35]. Большая часть долгоживущих плазматических клеток мигрируют в костный мозг и окончательно дифференцируются в антителопродуцирующие плазматические клетки [36]. Уровень этих клеток в очень малой степени зависит как от проводимого лечения БПВП, так и от анти-В-клеточной терапии [37–39]. В ряде недавних работ было показано негативное влияние T_{reg} на активацию В-лимфоцитов, опосредованное перфорин/гранзим-цитотоксической активностью [40–42]. В экспериментах *in vitro* была выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между активностью T_{reg} и концентрацией антител. На экспериментальной модели коллаген-индуцированного артрита, а также на модели артрита у BALB/с мышей было установлено снижение уровня антител при адоптивном переносе T_{reg} от здоровых животных к больным [43, 44]. E. Jang и соавт. [45] на мышиной модели аутоантитело-зависимого артрита (K/BxN), который развивался у животных, дефицитных по FoxP3, показали подавляющее влияние T_{reg} на долгоживущие плазматические клетки селезенки. В своей работе мы продемонстрировали отрицательную корреляционную взаимосвязь между уровнем IgM РФ и содержанием Foxp3⁺CD274⁺ Т-лимфоцитов, а также более низкий

уровень CD25+CD127-, Foxp3+CD154+ и Foxp3+CD274+ T-лимфоцитов в группе серопозитивных по IgM РФ пациентов с РА. Сходные результаты были получены L. Hunt и соавт. [46] в группе из 103 АЦЦП-позитивных пациентов. Авторами было выявлено снижение уровня T_{reg} у 35,8% больных из этой группы. Напротив, K. Janssen и соавт. [47] никакой зависимости между уровнем антител и содержанием T_{reg} в периферическом кровотоке пациентов с РА не выявили.

Многие авторы полагают, что количественный дефицит CD4+CD25+Foxp3+CD127- клеток особенно характерен для раннего РА и ассоциируется с риском развития РА у бессимптомных пациентов, позитивных по АЦЦП [27, 28]. L. Hunt и соавт. [46] проанализировали риск развития РА в группе 103 АЦЦП-позитивных пациентов без признаков синовита. Прогрессирование заболевания отмечалось у 46,6% больных, причем у подавляющего большинства — в течение первых 12 мес. Авторы проанализировали три прогностические модели, включающие клинические и лабораторные данные, для определения наиболее информативных предикторов прогрессирования заболевания. Из лабораторных параметров анализировался уровень наивных T-лимфоцитов (CD4+CD45Ra+), клеток, связанных с воспалением (CD45RBbrightCD45RA+CD62L-), и уровень T_{reg} (CD4+CD25+Foxp3+CD127-). Использование только клеточных маркеров (совместно все три субпопуляции) оказалось информативным (AUC — 0,75), однако имело низкую чувствительность (28,6–45,2%). Наиболее ин-

формативным являлось совместное использование клеточных и клинических данных (AUC — 0,79), причем вклад именно клеточных маркеров в информативность данной модели был очень значительным. Напротив, K. Janssen и соавт. [47] взаимосвязи между развитием РА и исходным уровнем T_{reg} не обнаружили, что, возможно, было связано с небольшой численностью группы обследованных больных (n=34).

Таким образом, представленные данные демонстрируют снижение уровня и функциональной активности T_{reg} при раннем РА, что ассоциируется с более высокой активностью заболевания, наличием системных проявлений болезни, а также сопровождается гиперпродукцией антител. Мониторинг уровня T_{reg} наряду с другими параметрами, может быть информативным для прогнозирования развития РА у бессимптомных пациентов, что позволит выявить группы риска и своевременно начать адекватную терапию.

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. Быковская СН, Насонов ЕЛ. Роль дефектов иммуносупрессии в развитии аутоиммунных заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2005;43(4):81-4 [Bykovskaya SN, Nasonov EL. Role of immunosuppression 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
2. 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
3. Zeng H, Chi H. The interplay between regulatory T cells and metabolism in immune regulation. *Oncol Immunology*. 2013;2(11):e26586. Epub 2013 Oct 21. doi: 10.4161/onci.26586
4. 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.
5. 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
6. Wildin RS, Freitas A. IPEX and FOXP3: clinical and research perspectives. *J Autoimmun*. 2005;25 Suppl:56-62. doi: 10.1016/j.jaut.2005.04.008
7. 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].
8. Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423:356-61. doi: 10.1038/nature01661
9. Cope A. T cells in rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther*. 2008;10 Suppl 1:S1. doi: 10.1186/ar2412
10. 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.
11. 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
12. Cao D, Malmstrom V, Baecher-Allan C, et al. Isolation and functional characterization of regulatory CD25brightCD4+ T cells from the target organ of patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2003;33:215-23. doi: 10.1002/immu.200390024
13. 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. *Arthr Res Ther*. 2004;6:R335-R346. doi: 10.1186/ar1192
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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

18. 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
19. 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
20. 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
21. Sempere-Ortells JM, Perez-Garcia V, Marin-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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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.
27. 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/kei089
28. 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
29. Ehrenstein MR, Evans JG, Singt A, et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF α therapy. *J Exp Med*. 2004;200(3):277-85. doi: 10.1084/jem.20040165. Epub 2004 Jul 26.
30. McGovern JL, Nguyen DX, Notley CA, et al. Th17 cells are restrained by T reg cells via the inhibition of interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis responding to anti-tumor necrosis factor antibody therapy. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3129-38. doi: 10.1002/art.34565
31. Wehrens EJ, Mijneer G, Duurland CL, et al. Functional human regulatory T cells fail to control autoimmune inflammation due to PKB/c-akt hyperactivation in effector cells. *Blood*. 2011;118:3538-48. doi: 10.1182/blood-2010-12-328187
32. Raptopoulou AP, Bertias G, Makrygiannakis D, et al. The programmed death 1/programmed death ligand 1 inhibitory pathway is up-regulated in rheumatoid synovium and regulates peripheral T cell responses in human and murine arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1870-80. doi: 10.1002/art.27500
33. 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
34. Kim CH, Rott LS, Clark-Lewis I, et al. Subspecialization of CXCR5+ T cells: B helper activity is focused in a germinal center-localized subset of CXCR5+ T cells. *J Exp Med*. 2001;193:1373-81. doi: 10.1084/jem.193.12.1373
35. Odegard JM, Marks BR, DiPlacido LD, et al. ICOS-dependent extrafollicular helper T cells elicit IgG production via IL-21 in systemic autoimmunity. *J Exp Med*. 2008;205:2873-86. doi: 10.1084/jem.20080840
36. Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO, et al. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:741-50. doi: 10.1038/nri1886
37. Slifka MK, Antia R, Whitmire JK, Ahmed R. Humoral immunity due to long-lived plasma cells. *Immunity*. 1998;8:363-72. doi: 10.1016/S1074-7613(00)80541-5
38. Hoyer BF, Moser K, Hauser AE, et al. Short-lived plasmablasts and long-lived plasma cells contribute to chronic humoral autoimmunity in NZB/Wmice. *J Exp Med*. 2004;199:1577-84. doi: 10.1084/jem.20040168
39. Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1484-92. doi: 10.1002/art.10947
40. Zhao DM, Thornton AM, DiPaolo RJ, Shevach EM. Activated CD4+CD25+ T cells selectively kill B lymphocytes. *Blood*. 2006;107:3925-32. doi: 10.1182/blood-2005-11-4502
41. Iikuni N, Lourenco EV, Hahn BH, La Cava A. Cutting edge: regulatory T cells directly suppress B cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2009;183:1518-22. doi: 10.4049/jimmunol.0901163
42. Grossman WJ, Verbsky JW, Barchet W, et al. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity*. 2004;21:589-601. doi: 10.1016/j.immuni.2004.09.002
43. Seo SJ, Fields ML, Buckler JL, et al. The impact of T helper and T regulatory cells on the regulation of anti-double stranded DNA B cells. *Immunity*. 2002;16:535-46. doi: 10.1016/S1074-7613(02)00298-4
44. Morgan ME, Suttmuller RP, Witteveen HJ, et al. CD25+ cell depletion hastens the onset of severe disease in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1452-60. doi: 10.1002/art.11063
45. Jang E, Cho W, Cho M, et al. Foxp3+ Regulatory T Cells Control Humoral Autoimmunity by Suppressing the Development of Long-Lived Plasma Cells. *J Immunol*. 2011;186:1546-53. doi: 10.4049/jimmunol.1002942
46. Hunt L, Hensor EM, Nam J, et al. T cell subsets: an immunological biomarker to predict progression to clinical arthritis in ACPA-positive individuals. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1884-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207991
47. Janssen K, Westra J, Chalan P, et al. Regulatory CD4+ T-Cell Subsets and AntiCittrullinated Protein Antibody Repertoire: Potential Biomarkers for Arthritis Development in Seropositive Arthralgia Patients? *PLoS ONE* 2016;11(9):e0162101. doi: 10.1371/journal.pone.0162101PLoS

Динамика субпопуляции В-лимфоцитов у больных системной красной волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами

Меснянкина А.А.¹, Соловьев С.К.¹, Александрова Е.Н.¹, Алексанкин А.П.¹, Супоницкая Е.В.¹, Елонаков А.В.², Асеева Е.А.¹, Насонов Е.Л.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²129110 Москва, ул. Щепкина 61/2; ³119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

³Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²61/2, Shchepkin St., Moscow 129110; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Анна Александровна Меснянкина; a.a.mesnyankina@gmail.com

Contact: Anna Mesnyankina; a.a.mesnyankina@gmail.com

Поступила 29.03.17

Цель исследования — изучить исходный уровень и динамику субпопуляций В-клеток в периферической крови больных системной красной волчанкой (СКВ) в сопоставлении с клиническими проявлениями заболевания на фоне терапии ритуксимабом (РТМ) и белимумабом (БЛМ).

Материал и методы. Пациенты с достоверным диагнозом СКВ, с высокой и средней степенью активности заболевания по индексу SLEDAI-2K (n=49), разделены на три группы: 40 больных получали РТМ, 5 пациентам назначался БЛМ, 4 больным проводилась комбинированная терапия (двойная анти-В-клеточная терапия) РТМ + БЛМ. Определение субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови методом многоцветной проточной цитофлюориметрии с использованием панели моноклональных антител к поверхностным мембранным маркерам В-лимфоцитов и клинико-иммунологическое обследование больных проводилось до начала терапии генно-инженерными биологическими препаратами и каждые 3 мес в течение года.

Результаты и обсуждение. Пациенты с высокой активностью СКВ (SLEDAI-2K 18±5) и поражением жизненно важных органов, как правило, имели более высокие уровни двойных негативных клеток «памяти» (r=0,52; p<0,001) при относительно низких количествах наивных В-клеток (r=-0,54; p<0,0007), по сравнению с больными без тяжелой органной патологии (SLEDAI-2K 8±2). Терапия РТМ к 3-му месяцу наблюдения приводила к заметному уменьшению количества наивных и двойных негативных В-клеток «памяти», в меньшей степени — «непереключенных» и «переключенных» В-клеток «памяти». Быстрое восстановление числа В-клеток «памяти» и плазмобластов после курса РТМ к 6-му месяцу от начала терапии должно оцениваться как предиктор раннего обострения СКВ. У всех 5 пациентов, получающих БЛМ на различных этапах контроля, наблюдалось уменьшение клинико-лабораторных признаков активности СКВ, а также угнетение наивных В-клеток, плазматических клеток и плазмобластов. Двойная анти-В-клеточная терапия наиболее эффективно обеспечивала снижение активности заболевания к 3-му месяцу, пролонгировала достигнутую ремиссию, способствовала достижению и сохранению низкого уровня В-лимфоцитов на последующих этапах контроля, дальнейшему сокращению количества плазмобластов и плазматических клеток, препятствовала синтезу аутоантител.

Заключение. Оценка динамики субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови предоставляет новые возможности в определении нарушения функции и регуляции клеточного иммунитета у больных СКВ, может быть полезным диагностическим параметром для мониторинга аутоиммунного заболевания, а также являться ценным инструментом в оценке и прогнозировании ответа.

Ключевые слова: В-лимфоциты; системная красная волчанка; лечение; ритуксимаб; белимумаб.

Для ссылки: Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН и др. Динамика субпопуляции В-лимфоцитов у больных системной красной волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):252–260.

THE TIME COURSE OF CHANGES IN B LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DURING THERAPY WITH BIOLOGICAL AGENTS

Mesnyankina A.A.¹, Solovyev S.K.¹, Aleksandrova E.N.¹, Aleksankin A.P.¹, Suponitskaya E.V.¹, Elonakov A.V.², Aseeva E.A.¹, Nasonov E.L.^{1,3}

Objective: to study the baseline level and time course of changes in peripheral blood B cell subpopulations in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) versus the clinical manifestations of the disease during therapy with rituximab (RTM) and belimumab (BLM).

Subjects and methods. 49 patients with a documented diagnosis of SLE and high and moderate SLEDAI-2K values were divided into three groups: 1) 40 patients received RTM, 2) 5 patients took BLM; 3) 4 patients had combination therapy (dual anti-B-cell therapy) with RTM + BLM. Peripheral blood B lymphocyte subpopulations were measured by multicolor flow cytometry using a panel of monoclonal antibodies against surface membrane markers of B lymphocytes; the patients underwent clinical immunological examination before therapy with biological agents and every 3 months during a year.

Results and discussion. Patients with high SLE activity (SLEDAI-2K 18±5) and involvement of vital organs had generally higher levels of double negative memory cells (r = 0.52; p < 0.001) with relatively low counts of naive B cells (r=-0.54; p < 0.0007) than those without severe organ pathology (SLEDAI-2K 8±2). RTM therapy at 3 month of follow-up resulted in a noticeable decrease in the number of naive and double negative memory B cells and to a lesser extent in that of non-switched and switched memory B cell. A rapid recovery of the count of memory B cells and plasmablasts after a RTM cycle at 6 months after therapy initiation should be evaluated as a predictor of early exacerbation of SLE. There was a reduction in the clinical and laboratory signs of SLE activity, as well as inhibition of naive B cells, plasma cells, and plasmablasts in all the 5 patients receiving BLM at various stages of follow-up. Dual anti-B cell therapy most effectively reduced disease activity at 3 months, prolonged the achieved remission, contributed to the achievement and maintenance of a low B lymphocyte level at later stages of control, to the further decline in the number of plasmablasts and plasma cells, and prevented the synthesis of autoantibodies.

Conclusion. Assessment of the time course of changes in peripheral blood B lymphocyte subpopulations provides new opportunities to identify impaired function and regulation of cellular immunity in patients with SLE, it may be a useful diagnostic parameter to monitor an autoimmune disease and a valuable tool to assess and predict a response.

Key words: B lymphocytes; systemic lupus erythematosus; treatment; rituximab; belimumab.

For reference: Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aleksandrova EN, et al. The time course of changes in B lymphocyte subpopulations in patients with systemic lupus erythematosus during therapy with biological agents. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):252–260 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-252-260>

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, патогенез которого заключается в нарушении активации Т- и В-лимфоцитов, гиперреактивности В-клеток с неконтролируемым синтезом широкого спектра аутоантител к ядерным антигенам и формированием иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение внутренних органов [1].

Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли в развитии и течении заболевания антителопродуцирующих клеток и их предшественников — В-лимфоцитов. В норме В-клетки человека имеют сложный цикл развития, обеспечивающий формирование В-клеточной толерантности к собственным антигенам [2]. Нарушение этих механизмов приводит к формированию аутореактивных клонов В-клеток, синтезирующих антитела к множеству аутоантигенов, среди которых при СКВ доминируют антитела к нативной ДНК (нДНК). Помимо этого, В-лимфоциты участвуют в синтезе цитокинов, а также презентации антигена Т-лимфоцитам [3]. В результате активированные лимфоциты, иммунные комплексы индуцируют воспалительный процесс в тканях. Эти данные обосновывают ведущее значение В-клеток в патогенезе СКВ.

К настоящему времени разработаны и активно применяются в клинической практике генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) ритуксимаб (РТМ) и белимумаб (БЛМ), механизм действия которых тем или иным образом направлен на подавление В-лимфоцитов. РТМ и БЛМ неоднократно доказывали свою эффективность у пациентов с тяжелой, рефрактерной к стандартной терапии СКВ [4–7]. Маркерами эффективности такой терапии, как правило, служили степень деплеции В-клеток, динамика клинических и лабораторных признаков активности заболевания, а предиктором обострения являлась репопуляция или сохранение остаточных В-лимфоцитов после курса ГИБП [4–10]. Тем не менее при использовании одинаковых схем лечения у, казалось бы, схожих по клиническому течению больных не всегда удается достигнуть эффекта от терапии и ремиссии заболевания, равно как и восстановление пула CD19+ В-лимфоцитов не всегда означает рецидив СКВ.

Вполне закономерно нарастает интерес к изучению конкретных участников патогенеза заболевания, а поскольку В-клетки играют огромную роль в развитии СКВ, определение роли отдельных субпопуляций В-лимфоцитов, а также влияния на них анти-В-клеточных препаратов может иметь большое значение в оценке эффективности терапии и прогнозе. В нескольких клинических исследованиях при изучении развернутой формулы В-клеток у больных с активной формой СКВ был обнаружен ряд закономерных особенностей в базальной характеристике субпопуляций В-лимфоцитов и их динамики после

применения терапии. Так, отмечалось значительное увеличение содержания двойных негативных В-лимфоцитов «памяти», что коррелировало с развитием СКВ, высокой активностью волчаночного нефрита и наличием аутоантител (к нДНК, Sm, рибонуклеопротеину) [11, 12]. Высокие уровни плазматических клеток выявлены у пациентов, позитивных по антителам к Ro, La и Sm, а количество короткоживущих плазматических клеток коррелировало с активностью заболевания. Уровень циркулирующих субпопуляций В-лимфоцитов (наивные В-клетки, В-клетки «памяти» и плазматические клетки) не зависел от возраста или пола больных, однако некоторые авторы считают, что он может зависеть от продолжительности заболевания [8].

РТМ и БЛМ по-разному влияют на В-лимфоциты. Лечение РТМ, направленное на подавление CD20+ В-лимфоцитов, приводило к быстрому исчезновению наивных и двойных негативных В-лимфоцитов «памяти», резидуальными клетками оставались преимущественно В-клетки «памяти» и плазматические клетки [13]. Долгосрочный ответ был связан с неполным и медленным восстановлением числа В-лимфоцитов «памяти» и плазмобластов, а их ранняя репопуляция ассоциировалась с обострением [9, 10]. Лечение БЛМ приводило к снижению числа наивных и переходных В-клеток с умеренным уменьшением количества плазматических клеток и ассоциировалось со снижением активности заболевания [14].

Дискуссионным вопросом является схема применения комбинированной терапии ГИБП, заключающаяся в использовании РТМ для получения быстрого эффекта с последующим назначением БЛМ с целью поддержания низкой активности и достижения ремиссии. Перекрывающие друг друга механизмы действия препаратов должны способствовать подавлению большей группы субпопуляций В-лимфоцитов, уменьшению их активности, В-клеточной гиперреактивности и как следствие снижению содержания широкого спектра аутоантител [15–17].

Таким образом, на основании полученных данных были выдвинуты предположения о возможных предикторах эффективности терапии и обострения СКВ на основании подробного анализа клеточных субпопуляций, что в будущем позволит прогнозировать и предупреждать рецидив заболевания.

Целью исследования является изучение исходных уровней и динамики субпопуляций В-клеток периферической крови у больных СКВ в сопоставлении с клиническими проявлениями заболевания на фоне терапии РТМ и БЛМ.

Материал и методы

В исследование включено 49 пациентов с достоверным диагнозом СКВ высокой и средней степени активно-

сти заболевания, а также 20 здоровых доноров (табл. 1). Девять пациентов с дебютом СКВ ранее не получали терапию по основному заболеванию. Назначение ГИБП было обусловлено высокой активностью заболевания, неэффективностью высоких доз ГК и цитотоксических препаратов, а также наличием сопутствующих заболеваний, ограничивающих возможность применения стандартной терапии.

После проведенного обследования пациенты были разделены на три группы. В первую вошли 40 пациентов, получавших РТМ в дозе 500–2000 мг. Пяти больным второй группы назначался БЛМ в дозе 10 мг/кг массы тела. Четверем больным третьей группы проводилась комбинированная терапия: им вводился РТМ в дозе 1000 мг, а через 3 мес назначался БЛМ по стандартной схеме – 10 мг/кг 1 раз в месяц в течение 8 мес (табл. 2). Во время повторных визитов (через 3, 6, 9 мес) 11 пациентам из первой группы осуществлено плановое введение РТМ в дозе 500–1000 мг.

До введения ГИБП, а затем каждые 3 мес в течение года проводилось клинико-иммунологическое обследование больных и определение субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови. Оценка результатов осуществля-

лась при помощи индексов SLEDAI-2K, BILAG, индекса обострения SFI (умеренное, тяжелое обострение), индекса ответа на терапию SRI.

Исследовали абсолютное количество CD19+ В-клеток, В-клеток «памяти» (CD19+CD27+), «непереключенных» (CD19+IgD+CD27+) и «переключенных» (CD19+IgD-CD27+) В-клеток «памяти», наивных (CD19+IgD+CD27-), транзиторных (CD19+IgD+CD10+CD38++CD27-) В-клеток, плазмобластов (CD19+CD38+++IgD-CD27+CD20-), плазматических клеток (CD19+CD38+), двойных негативных В-клеток (CD19+CD27-IgD-). Все субпопуляции В-клеток определялись в периферической крови методом многоцветной проточной цитофлуориметрии с использованием панели моноклональных антител к поверхностным мембранным маркерам В-лимфоцитов. Оценку результатов четырехцветного окрашивания В-лимфоцитов проводили на проточном цитофлуориметре Beckman Coulter NAVIOS (Beckman Coulter, США). Для каждого анализа подсчитано 50 тыс. событий. В-клеточные популяции идентифицировали с помощью программного обеспечения CXP (Beckman Coulter, США). При гейтировании по горизонтальной и вертикальной осям определяли процентное содержание лимфоцитов (CD45+) и В-клеток (CD19+), а на основании экспрессии поверхностных мембранных маркеров IgD, CD20, CD27, CD38, CD10 и CD138 проводили количественное определение субпопуляций В-клеток (см. табл. 1) [18].

Деплецией CD19+ В-лимфоцитов после курса РТМ считалось снижение их количества ниже 0,5%: 0% – полная деплеция, 0,1–0,5% – частичная деплеция, >0,5% – отсутствие деплеции.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программы Statistica 7.0 (StatSoft, США), включая методы непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовался U-критерий Манна–Уитни, результаты представлены в виде медианы (Ме) [25-го; 75-го перцентилей]. Применялись также методы описательной статистики. Корреляционный анализ проводился с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Статистическая значимость определялась как $p < 0,05$.

Результаты

Исходная характеристика субпопуляций В-лимфоцитов. При подсчете базального количества субпопуляций В-клеток у больных СКВ выявлено высокое процентное и абсолютное содержание наивных, двойных негативных, «переключенных» В-клеток «памяти». В сравнении со здоровыми донорами, обращал на себя внимание более высокий уровень двойных негативных В-клеток и плазматических клеток (табл. 3).

В последующем до начала статистической обработки с целью предоставления точных результатов базального количества В-лимфоцитов у пациентов с СКВ из таблицы исходных данных были исключены 5 больных с предшествующей терапией РТМ, а также 5 пациентов с исходно низким содержанием В-лимфоцитов (CD19+ <3%). Последние имели высокую активность заболевания (трое – с проявлениями васкулита, дигитальных оскольчатых капилляритов, феноменом Рейно; у двоих было поражение кожи, слизистых оболочек, суставов,

Таблица 1 Характеристика пациентов, включенных в наблюдение

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	36 [28; 43]
Пол, женщины/мужчины, п	45/4
Длительность заболевания, п	
0–1 год	24
2–9 лет	13
>10 лет	12
SLEDAI-2K, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	15 [10; 18]
SLEDAI-2K, п:	
активность 2-й степени	14
активность 3-й степени	35
BILAG total, Ме [25-й; 75-й перцентили]	17,5 [13; 22]
SLICC/ИП ≥ 1 , п (%)	20 (40,8)
Поражение органов и систем, п (%):	
люпус-нефрит	18 (36,7)
нейролюпус	5 (10,2)
васкулит	11 (22,4)
поражение кожи	22 (45,9)
поражение слизистых оболочек	17 (34,7)
артрит	23 (47)
серозит	16 (32,6)
гематологические нарушения	25 (51)
Тяжелое поражение внутренних органов и систем (нейролюпус, люпус-нефрит, васкулит), п (%)	29 (59,2)
Предшествующая терапия, п (%):	
не проводилась	9 (18,4)
ГК <30 мг/сут	8 (16,3)
ГК ≥ 30 мг/сут	32 (65,3)
ПТ ГК	26 (53)
ПТ ЦФ	16 (32,6)
ММФ	6 (12,2)
противомаларийные препараты	28 (57,1)
ВВИГ	8 (16,3)
ГИБП	5 (10,2)

Примечание. ПТ – пульс-терапия, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, ЦФ – циклофосфан, ММФ – микофенолата мофетил, ГК – глюкокортикоиды.

Таблица 2 Проводимая терапия, n

Визит	Всего	РТМ	БЛМ	РТМ+БЛМ	Повторные инфузии РТМ	
					500 мг	1000 мг
Исходно	49	40	5	4		
3 мес	39	30	5	4	1	—
6 мес	33	24	5	4	3	4
9 мес	25	19	3	3	1	2
12 мес	23	19	1	3	—	—

Таблица 3 Базальные уровни субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с СКВ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

В-лимфоциты	Молекулярные маркеры	Больные СКВ (n=49), процентное соотношение (%) / абсолютные значения ($\cdot 10^9/\text{л}$)	Здоровые добровольцы (n=20), процентное соотношение (%) / абсолютные значения ($\cdot 10^9/\text{л}$)
Общая популяция В-лимфоцитов	CD19+	9,6 [5,9; 14,6] / 0,13 [0,07; 0,29]	8,5 [7,2; 11,0] / 0,2 [0,1; 0,2]
Наивные (зрелые) В-лимфоциты	CD19+CD27-IgD+	66,4 [52,5; 75,9] / 0,1 [0,04; 0,2]	64,7 [57,6; 72,4] / 0,1 [0,06; 0,1]
В-клетки «памяти»	CD19+CD27+	1,2 [0,8; 1,8] / 0,001 [0,0008; 0,004]	2,2 [1,1; 3,0] / 0,003 [0,001; 0,007]
«Непереключенные» В-клетки «памяти»	CD19+CD27-IgD+	3,4 [1,9; 7,9] / 0,005 [0,002; 0,015]	7,4 [3,7; 11,1] / 0,01 [0,005; 0,02]
«Переключенные» В-клетки «памяти»	CD19+CD27-IgD-	5,9 [2,2; 11,3] / 0,01 [0,004; 0,02]	12,8 [9,3; 17,0] / 0,02 [0,01; 0,04]
Плазматические клетки	CD19+CD38+	0,55 [0,1; 6,3] / 0,0015 [0,0002; 0,008]	0,1 [0,05; 0,1] / 0,0001 [0,00; 0,0002]
Плазмобласты	CD19+CD38+++IgD-CD27+CD20-	0,3 [0,1; 0,6] / 0,00032 [0,0002; 0,0008]	0,1 [0,1; 0,2] / 0,0002 [0,0001; 0,0004]
Двойные негативные В-клетки	CD19+CD27-IgD-	20,8 [12,2; 35,3] / 0,029 [0,0147; 0,05]	13,3 [7,1; 19,3] / 0,02 [0,01; 0,02]

гематологические нарушения; SLEDAI-2K — 12–37 баллов), только двое пациентов имели предшествующую терапию цитостатиками более чем за 1 год до момента включения в исследование, один — проходил ежегодные курсы плазмафереза. Ни один из них не получал ранее ГИБП.

Таким образом, исходное количество В-лимфоцитов оценивалось у 39 пациентов, которые были условно разделены на две группы: с высокой степенью активности заболевания, обусловленной тяжелым поражением внутренних органов и систем (люпус-нефрит, нейролюпус, проявления васкулита; n=24, среднее значение SLEDAI-2K — 18 ± 5 , медиана BILAG — 20 [17; 26]) и средней степенью активности заболевания без поражения жизненно важных органов (ЖВО; n=15, среднее значение SLEDAI-2K — 8 ± 2 , медиана BILAG — 16 [9; 17]). Эти группы не различались между собой по возрасту и длительности заболевания.

У пациентов с поражением почек, центральной нервной системы, проявлениями васкулита выявлено перераспределение процентного количества субпопуляций в сторону увеличения процентного содержания двойных негативных клеток «памяти» (без поражения ЖВО — 13,6 [10,4; 20,7]%, с поражением ЖВО — 26,3 [18,4; 41,2]%; $r=0,52$; $p<0,001$), в то время как уровень наивных В-лимфоцитов был ниже (62 [43; 68]%) по сравнению с больными СКВ без органной патологии (76 [66; 84]%; $r=-0,54$; $p<0,0007$; рис. 1). Определялось также некоторое увеличение абсолютного количества наивных В-лимфоцитов у больных без поражения ЖВО, однако статистически достоверных различий не выявлено ($p=0,052$), что, возможно, обусловлено небольшим числом включенных на настоящий момент больных.

Статистически значимой корреляции содержания антител (в том числе антител к нДНК, Ro, La) и определенных субпопуляций В-клеток у представленных 39 больных выявить не удалось.

Также в группах обнаружены достоверные различия длительности заболевания с момента установления диагноза и начала лечения. Процентное содержание общей популяции CD19+ В-лимфоцитов было ниже у пациентов с длительностью заболевания >1 года (n=15; $p<0,04$; рис. 2).

Динамика субпопуляций В-лимфоцитов на фоне терапии ритуксимабом. Деpletion — 3-й месяц после введения ГИБП. Степень деплеции В-клеток к 3-му месяцу не зави-

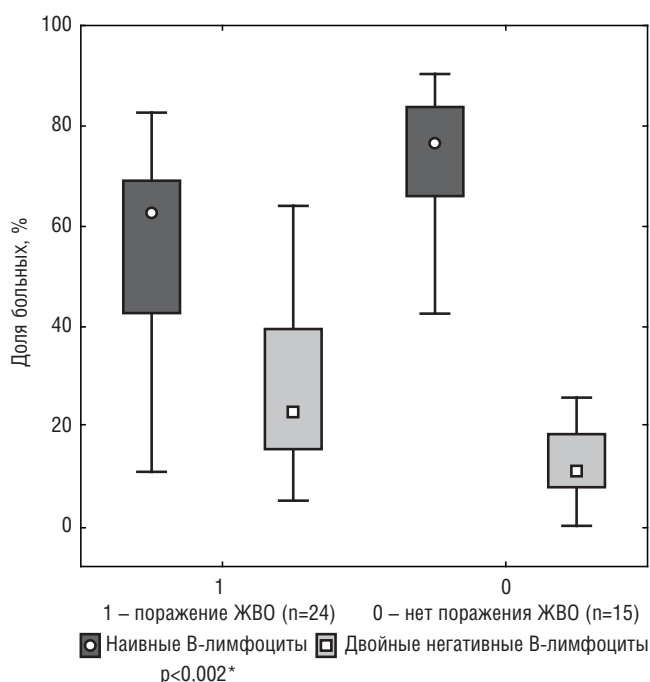


Рис. 1. Процентное содержание наивных и двойных негативных В-лимфоцитов у пациентов с поражением и без поражения ЖВО

села от базального количества определенных субпопуляций В-лимфоцитов, активности СКВ, возраста пациентов и длительности заболевания.

К 3-му месяцу полной деплеции удалось достичь у 53% пациентов, и к 6-му месяцу она сохранялась у 26% больных (табл. 4, рис. 3).

У пациентов с частичной деплецией, ответивших на лечение, к 3-му месяцу после одного курса РТМ отмеча-

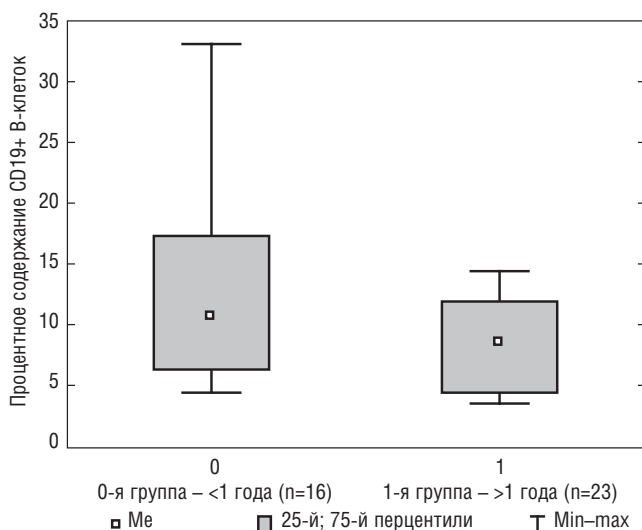


Рис. 2. Процентное содержание CD19+ В-лимфоцитов у пациентов в дебюте СКВ и у больных с давностью заболевания >1 года (6 [3; 12])

Таблица 4 Степень деплеции В-лимфоцитов к 3-му месяцу наблюдения, n (%)

Доза РТМ, мг (число больных)	Деплеция к 3-му месяцу наблюдения		
	полная деплеция	частичная деплеция	нет деплеции
500 (n=6)	2 (33)	4 (67)	–
1000 (n=21)	11 (52,4)	6 (28,6)	4 (19)
2000 (n=3)	3 (100)	–	–
Всего (n=30)	16 (53)	10 (33)	4 (14)
С поражением ЖВО	12 (40)	5 (16)	2 (7)
Без поражения ЖВО	4 (13)	5 (16)	2 (7)

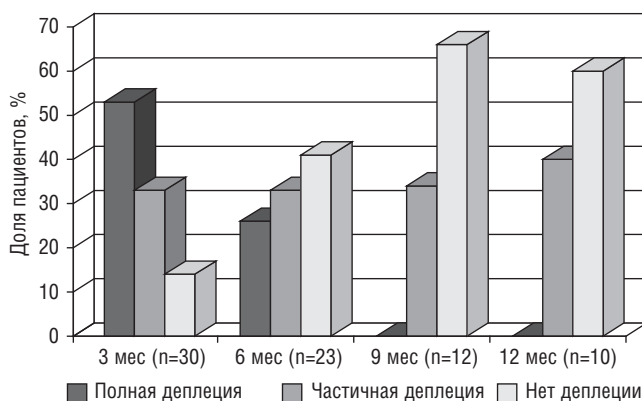


Рис. 3. Число пациентов, у которых сохраняется деплеция CD19+ В-лимфоцитов (во время последующих визитов исключены пациенты, получившие курс РТМ через 6 и 9 мес)

лось снижение уровней всех субпопуляций В-клеток, такая терапия приводила к быстрому истощению пула наивных и двойных негативных В-клеток «памяти». Резидуальными клетками являлись, главным образом, наивные ($0,0005 [0,0003; 0,001] \cdot 10^9/\text{л}$), «непереключенные» ($0,00055 [0,00003; 0,001] \cdot 10^9/\text{л}$), «переключенные» ($0,0005 [0,0002; 0,001] \cdot 10^9/\text{л}$), двойные негативные В-клетки «памяти» ($0,0006 [0,0003; 0,001] \cdot 10^9/\text{л}$), а их процентное распределение в группе составляло: 19,7 [13,5; 32,7]%, 20,5 [2,5; 30]%, 27,65 [6,7; 52,7]%, 19,7 [14,9; 40]%, соответственно. Следует отметить, что такое соотношение обусловлено более низкой деплецией и сохранением «непереключенных» и, в большей степени, «переключенных» В-клеток «памяти».

У пациентов с отсутствием деплеции выявлено снижение абсолютных значений всех популяций В-клеток по сравнению с базальными уровнями, однако их процентное распределение не отличалось от исходного, а именно — сохранялся сдвиг формулы в сторону увеличения доли наивных и двойных негативных В-клеток (69,7 [43,5; 80,4]%) и 17,6 [12,4; 40,85]%, соответственно). Двое больных с отсутствием деплеции после одного курса РТМ имели неблагоприятные реакции (крапивница, гриппоподобный синдром), у одного пациента ответа на терапию не наблюдалось, и ему продолжено лечение РТМ по 500 мг 1 раз в 3 мес в течение года до достижения деплеции В-лимфоцитов.

Пациенты с частичной и полной деплецией к 3-му месяцу не различались по степени активности заболевания (SLEDAI-2K 6 [2; 10] и 6 [4; 8], BILAG — 8 [0; 12] и 8 [0; 9]) и концентрации антител к нДНК (53,7 [23; 112] и 52,8 [28; 75,4] Ед/мл) соответственно, однако уровни С3с-, С4-компонентов комплемента при полной деплеции были значительно выше, чем при частичной (С3с — 1,04 [0,91; 1,18] и 0,75 [0,67; 0,92] г/л, С4 — 0,18 [0,155; 0,26] и 0,13 [0,1; 0,155] г/л соответственно; $p < 0,019$). Больные с отсутствием деплеции демонстрировали лишь незначительное повышение уровня антител к нДНК (81,1 [31; 190] Ед/мл).

Репопуляция. Репопуляция к 6-му месяцу наблюдения отмечалась у 74% больных за счет наивных, «переключенных», «непереключенных» В-клеток «памяти», двойных негативных, в меньшей степени — плазмобластов и плазматических клеток, однако полного восстановления субпопуляций В-лимфоцитов до исходных значений не выявлено ни у одного больного. Пациенты с обострением и без обострения СКВ имели одинаково высокие уровни наивных В-лимфоцитов ($0,006 [0; 0,008] \cdot 10^9/\text{л}$).

У 4 больных с обострением СКВ одновременно с увеличением активности заболевания (SLEDAI-2K — 15 [13; 21]) и повышением уровня антител к нДНК (224 [131; 300]) выявлена более быстрая репопуляция двойных негативных, «непереключенных», «переключенных» В-клеток «памяти», плазмобластов по сравнению с пациентами без раннего обострения ($0,0035 [0,0019; 0,005]$ и $0,0005 [0,0; 0,002] \cdot 10^9/\text{л}$; $0,0024 [0,0005; 0,005]$ и $0,00014 [0,0; 0,00085] \cdot 10^9/\text{л}$; $0,001 [0,0003; 0,0035]$ и $0,00015 [0,0; 0,001] \cdot 10^9/\text{л}$; $0,000015 [0,000009; 0,00006]$ и $0,000002 [0; 0,00001] \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; рис. 4).

У двух из трех пациентов с более поздним обострением (>6 мес после введения РТМ) к визитам на 9-м и 12-м месяцах соответственно содержание В-клеток было $\leq 0,4\%$ от общего числа лимфоцитов, однако обострение у таких

больных наблюдалось после восстановления клеток «памяти» (до $0,000007$ и $0,00001 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно) и увеличения количества двойных негативных В-клеток (до $0,003$ и $0,001 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно). К 9-му месяцу у одного больного произошла полная репопуляция до исходных значений всех субпопуляций В-клеток, однако обострение в виде усиления кожных высыпаний и повышения иммунологической активности у него выявлено только к 12-му месяцу наблюдения.

Терапия белимумабом. БЛМ получали пациенты со средней степенью активности заболевания и высокой иммунологической активностью, без признаков органной патологии. Ответ на терапию в виде постепенного уменьшения клинико-лабораторных показателей активности СКВ (BILAG — 16 [13; 17], 8 [1; 8], 8 [1; 9], 5 [2; 12]; SLEDAI-2K — 8 [8; 10], 6 [5; 8], 6 [4; 8], 5 [4; 7] исходно, через 3, 6, 9 мес соответственно), снижения уровней антител к нДНК (87 [73; 137], 140,9 [55; 144], 73,9 [41,9; 139], 43,7 [42,3; 81] Ед/мл), нарастания концентрации компонентов комплемента у 4 пациентов отмечался в различные периоды наблюдения, и в одном случае сохранялась средняя активность заболевания.

На протяжении 9 мес наблюдения у представленных больных выраженного влияния на уровень CD19+ В-лимфоцитов препарат не оказывал. Изменения субпопуляций В-клеток на фоне терапии БЛМ характеризовались нарастанием числа двойных негативных ($0,01$ [0,01; 0,044], $0,02$ [0,01; 0,076], $0,03$ [0,02; 0,046], $0,04$ [0,025; 0,075] $\cdot 10^9/\text{л}$), «непереключенных» В-клеток «памяти» ($0,0017$ [0,001; 0,003], $0,029$ [0,008; 0,04], $0,006$ [0,002; 0,03], $0,025$ [0,007; 0,065] $\cdot 10^9/\text{л}$) с одновременным снижением содержания наивных В-лимфоцитов ($0,09$ [0,03; 0,105], $0,02$ [0,02; 0,12], $0,02$ [0,02; 0,03], $0,025$ [0,02; 0,065] $\cdot 10^9/\text{л}$), плазматических клеток ($0,0001$ [0,00007; 0,013], $0,00006$ [0,00004; 0,029], $0,00008$ [0; 0,007], 0 [0; 0,005] $\cdot 10^9/\text{л}$) и плазмобластов ($0,0005$ [0,0001; 0,0007], $0,0003$ [0,0002; 0,0006], 0 [0; 0], $0,0001$ [0,00005; 0,0002] $\cdot 10^9/\text{л}$) исходно, через 3, 6 и 9 мес соответственно (рис. 5).

Двойная терапия. Возраст пациентов, которым проводилась комбинированная терапия РТМ и БЛМ, варьировал от 20 до 25 лет. Все больные получали стандартную терапию согласно принятым рекомендациям. Два пациента имели органные поражения (люпус-нефрит, признаки васкулита), два — поражение кожи, суставов, слизистых оболочек.

Двойная анти-В-клеточная терапия приводила к быстрому снижению активности заболевания (BILAG и SLEDAI-2K; рис. 6). Благодаря такому эффекту удалось снизить дозу ГК без риска нового обострения ниже 15 мг/сут (в пересчете на преднизолон). К 3-му месяцу полная деплеция достигнута у двух пациентов, частичная деплеция — у одного, и еще у одного деплеции не было. У последней больной на фоне лечения БЛМ количество В-лимфоцитов продолжало снижаться.

Несмотря на восстановление числа В-лимфоцитов к 6-му месяцу, что наблюдалось и при монотерапии РТМ, репопуляция основных групп В-лимфоцитов происходила медленнее (рис. 7). К 6-му месяцу выявлена тенденция к сокращению количества плазматических клеток и плазмобластов (к 6-му, 9-му месяцам; рис. 8). Несмот-

ря на нарастание к 9-му и 12-му месяцам количества CD19+ В-лимфоцитов, обострения СКВ не было ни у одного пациента.

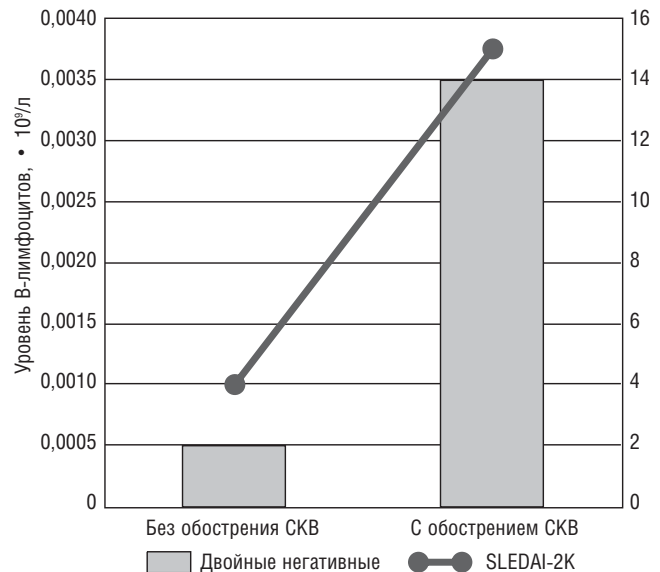


Рис. 4. Уровень двойных негативных В-лимфоцитов «памяти» и активность СКВ (SLEDAI-2K) у пациентов с ранним обострением и отсутствием обострения СКВ к 6-му месяцу после введения РТМ

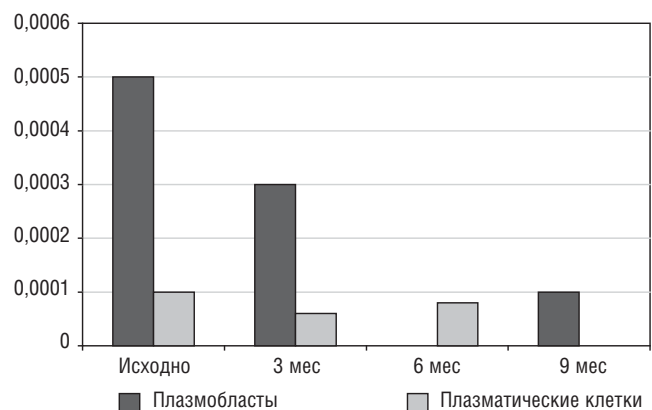
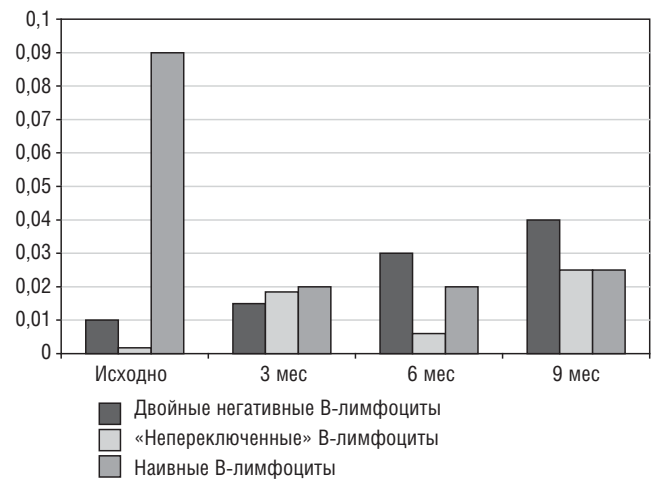


Рис. 5. Динамика абсолютного количества субпопуляций В-клеток на фоне терапии БЛМ ($\cdot 10^9/\text{л}$)

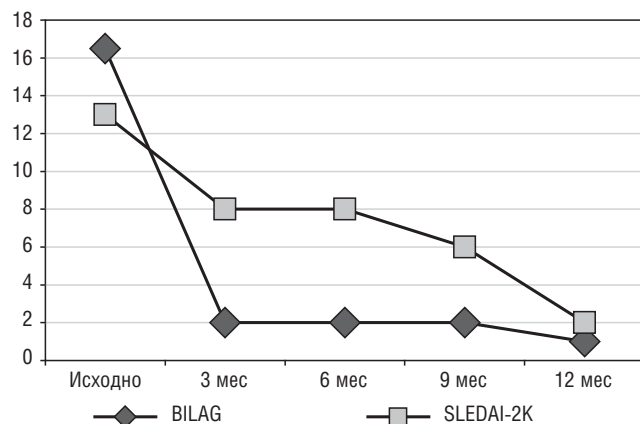


Рис. 6. Динамика активности СКВ по SLEDAI-2K и BILAG

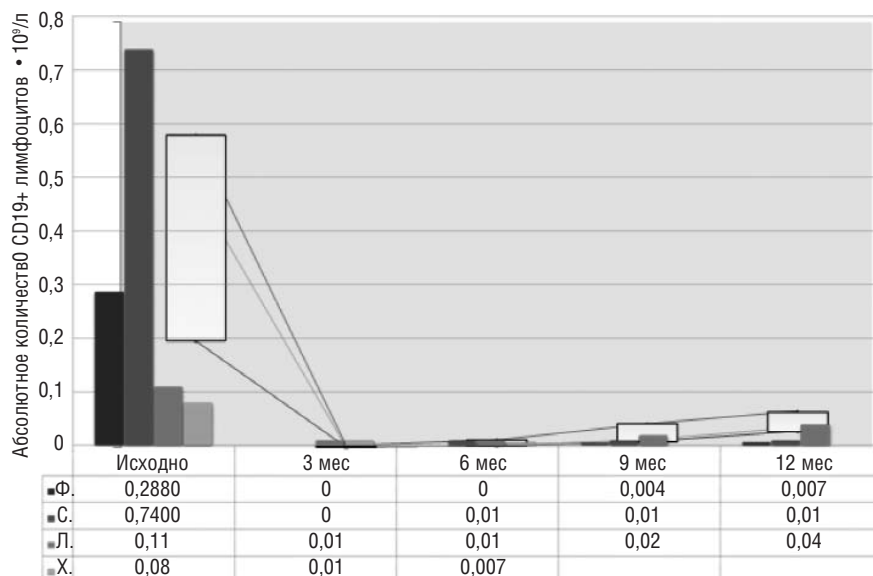


Рис. 7. Динамика абсолютного количества CD19+ лимфоцитов у 4 пациентов (Ф., С., Л., Х.) на фоне комбинированной терапии и лечения РТМ, абсолютные значения $\cdot 10^9/\text{л}$. Серая шкала – количество CD19+ у пациентов, находящихся на комбинированной терапии РТМ и БЛМ; белая шкала – количество CD19+ у пациентов, находящихся на терапии РТМ (повторных инфузий РТМ в течение наблюдения не было или такие пациенты были исключены в последующем)

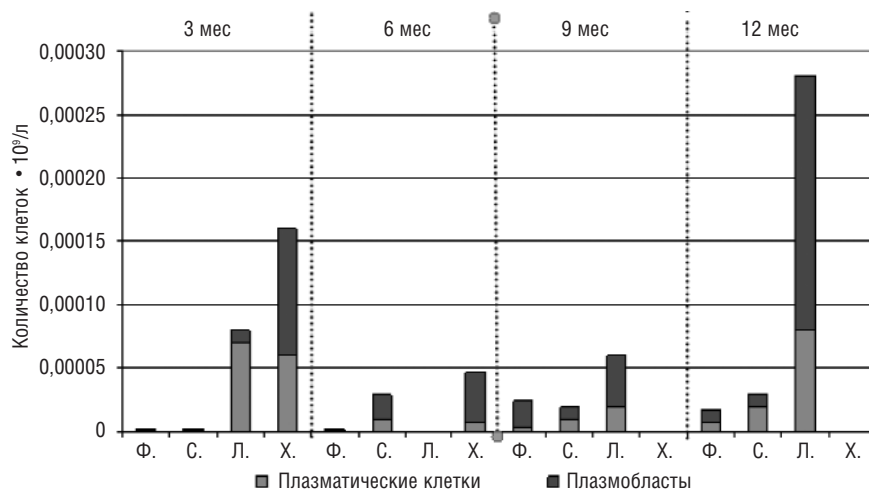


Рис. 8. Количество плазмобластов и плазматических клеток у 4 пациентов, находящихся на комбинированной терапии, в динамике на 3, 6, 9, 12-м месяцах

Обсуждение

В нашей работе изучались связь между соотношением субпопуляций В-клеток и активностью СКВ, гомеостаз В-клеток на фоне лечения ГИБП, возможность идентификации среди субпопуляций В-клеток потенциальных предикторов ответа, эффективности терапии ГИБП и развития обострения СКВ.

Полученные нами результаты свидетельствуют о значимом увеличении процентного соотношения двойных негативных В-клеток «памяти», что подтверждается данными других авторов [12], а также о снижении количества наивных В-клеток у пациентов с высокой активностью СКВ, обусловленной поражением внутренних органов и систем. Возможно, низкий уровень наивных В-клеток в данном случае обусловлен их усиленным потреблением на последующих этапах развития В-лимфоцитов с нарастанием количества

В-клеток «памяти», антителопродуцирующих клеток (периферической крови и тканевых), что приводит к увеличению синтеза аутоантител, прогрессированию и усилению активности заболевания. Накопление двойных негативных В-клеток у пациентов с СКВ свидетельствует об особой их роли в развитии заболевания, такой феномен подлежит дальнейшему наблюдению и анализу. Таким образом, есть две точки опоры для дополнительного уточнения степени активности заболевания – это снижение количества наивных В-лимфоцитов с увеличением числа двойных негативных В-клеток «памяти», что ассоциируется с высокой активностью СКВ.

У пациентов с длительностью заболевания более 1 года с момента установления диагноза отмечено уменьшение процентного содержания В-лимфоцитов, что, вероятно, связано с проведением длительной иммуносупрессивной терапии (включая лечение цитостатиками и высокие дозы ГК), которая также в некоторой степени влияет на определенные субпопуляции В-клеток.

В динамике нами было обнаружено, что терапия РТМ приводила к деплеции CD19+ В-лимфоцитов к 3-му месяцу у 86% больных, достигших ответа на терапию без признаков рецидива СКВ. Такие результаты у данной группы были достигнуты благодаря эффективному уничтожению наивных, двойных негативных В-клеток, даже при относительном сохранении и меньшей степени деплеции «непереключенных» и «переключенных» В-клеток «памяти», что может объяснять сохраняющиеся повышенными титры аутоантител после терапии ГИБП.

Малое количество пациентов, у которых было зафиксировано обострение заболевания, не позволяет на настоящий момент выявить определенные предикторы обострения в отношении репопуляции определенных субпопуляций В-клеток. Значительное восстановление наивных В-лимфоцитов и их большее количество по сравнению с другими субпопуляциями выявлено у большинства пациентов, однако признаков обострения СКВ не зафиксировано. С другой стороны, больные с ранним рецидивом имели более высокие уровни различных групп клеток «памяти» и плазмобластов. Таким образом, настороженность в отношении обострения заболевания должна возникнуть при быстром восстановлении (к 6-му месяцу наблюдения) количества двойных негативных, «непереклоченных», «переклоченных» В-клеток «памяти», плазмобластов. Низкая частота обострений у представленных больных обусловлена периодическим плановым повторным проведением лечения РТМ в дозе 500–1000 мг.

В нашем исследовании также был показан эффект БЛМ, при назначении которого отмечалось угнетение наивных, плазматических клеток и плазмобластов с одновременным снижением клинико-иммунологической активности, что подтверждается данными других авторов [14], однако такая терапия не оказывала существенного влияния на В-лимфоциты «памяти».

Двойная анти-В-клеточная терапия способствовала быстрому снижению клинико-иммунологической активности заболевания, которая оценивалась по BILAG и SLEDAI-2K. Обострения СКВ за 12 мес динамического контроля не было ни у одного пациента. Анализ субпопуляций В-лимфоцитов демонстрировал более медленную репопуляцию В-клеток, а также продолжающееся сокращение количества плазматических клеток и плазмобластов к 6, 9, 12-му месяцам после введения РТМ, что было достигнуто благодаря таргетному действию БЛМ на эти клетки.

В данной статье также в отдельную группу были выделены 5 пациентов без предшествующей терапии ГИБП, с высокой клинико-иммунологической активностью СКВ в сочетании с исходно низким содержанием В-лимфоцитов ($CD19^+ < 3\%$). У всех проводилось лечение РТМ. В данной подгруппе эффективность РТМ была существенно ниже, чем у остальных больных. Тем не менее в 4 случаях мы наблюдали некоторое клиническое улучшение. У двух из этих пациентов (у одной из которых выявлялся васкулит) положительная динамика клинических симптомов (уменьшение кожных высыпаний, артритов и артралгий) сопровождалось снижением уровня антител к нДНК, тем не менее отмечалось быстрое нарастание иммунологических показателей крови до исходных значений (антител к нДНК Ед/мл > 300 к 6-му месяцу), которое сопровождалось усугублением клинической симптоматики СКВ. У двух других больных с явлениями васкулита отмечалась положительная динамика со стороны клинических проявлений СКВ, тем не менее к 3-му и 6-му месяцам наблюдения зафиксировано обострение заболевания, даже несмотря на применение высоких доз цитостатиков, ГК. При анализе данных еще одной пациентки не выявлено какой-либо положительной динамики в отношении клинико-лабораторных показателей активности СКВ. Вероятнее всего, у таких больных механизм патологического процесса связан в большей степени с ак-

тивацией и воздействием цитотоксических Т-клеток и иммунных комплексов и требует дальнейшего дополнительного анализа. Таким образом, низкий базальный уровень В-лимфоцитов у больных, не получавших ранее ГИБП, может быть связан с повышенным риском раннего обострения и тяжелого течения СКВ.

Выводы

В сравнении со здоровыми добровольцами, больные СКВ обладают большим количеством двойных негативных В-клеток и плазматических клеток.

Пациенты с высокой активностью СКВ и поражением ЖВО, как правило, имеют более высокие уровни двойных негативных клеток «памяти» при относительно низких количествах наивных В-клеток по сравнению с больными со средней активностью заболевания.

Терапия РТМ приводит к заметному уменьшению количества наивных и двойных негативных В-клеток «памяти», в меньшей степени — «непереклоченных» и «переклоченных» В-клеток «памяти».

Быстрое восстановление числа В-клеток «памяти» (двойных негативных, «непереклоченных», «переклоченных») и плазмобластов после курса РТМ должно рассматриваться как предиктор раннего обострения СКВ.

Уменьшение клинико-лабораторных признаков активности СКВ на фоне лечения БЛМ связано с угнетением наивных В-клеток, плазматических клеток и плазмобластов.

Двойная анти-В-клеточная терапия наиболее эффективно обеспечивает снижение активности заболевания, пролонгирует достигнутую ремиссию без необходимости применения высоких доз ГК, пульс-терапии, иммуносупрессивной терапии, тем самым снижая риск формирования необратимых органных повреждений. Наблюдение в течение года не показало отрицательных результатов комбинированной терапии РТМ и БЛМ. Неблагоприятные реакции не зарегистрированы.

Двойная анти-В-клеточная терапия способствует достижению и сохранению низкого уровня В-лимфоцитов, дальнейшему сокращению количества плазмобластов и плазматических клеток, а следовательно, препятствует синтезу аутоантител.

Парадигма современной медицины — персонализированный подход к терапии, в связи с этим необходимо продолжать поиски клинико-биологических субтипов СКВ. Полученные нами данные, возможно, позволят в будущем выявить среди пациентов с СКВ так называемых «ответивших» и «не ответивших» на применение ГИБП. В этом отношении роль динамики субпопуляций В-лимфоцитов трудно переоценить, поскольку именно эти иммунокомпетентные клетки являются основной мишенью РТМ и, опосредованно, БЛМ.

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, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008].
2. Halverson R, Torres RM, Pelanda R. Receptor editing is the main mechanism of B cell tolerance toward membrane antigens. *Nat Immunol.* 2004;5(60):645-50. doi: 10.1038/ni1076
3. Chan OT, Hannum LG, Haberman AM, et al. A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus. *J Exp Med.* 1999;189:1639-48. doi: 10.1084/jem.189.10.1639
4. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2580-9. doi: 10.1002/art.20430
5. Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopulos O, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:83. doi: 10.1186/ar1954
6. Цанян МЭ, Соловьев СК, Торгашина АВ и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):159-68 [Tsanyan ME, Soloviev SK, Torgashina AV, et al. Rituximab treatment efficacy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy in the long-term follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):159-68 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-159-168
7. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):329-35 [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Experience with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(3):329-35 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-329-335
8. Jacobi AM, Odendahl M, Reiter K, et al. Correlation between circulating CD27(high) plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1332-42. doi: 10.1002/art.10949
9. Vital EM, Dass S, Buch MH, et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3038-47. doi: 10.1177/0961203309350752
10. Anolik JH, Barnard J, Owen T, et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3044-56. doi: 10.1002/art.22810
11. Wei C, Anolik J, Cappione A, et al. A new population of cells lacking expression of CD27 represents a notable component of the B cell memory compartment in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2007;178:6624-33. doi: 10.4049/jimmunol.178.10.6624
12. Iwata S, Tanaka Y. B-cell subsets, signaling and their roles in secretion of autoantibodies. *Lupus.* 2016 Jul;25(8):850-6. doi: 10.1177/0961203316643172
13. Anolik JH, Barnard J, Cappione A. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3580-90. doi: 10.1002/art.20592
14. Jacobi AM, Huang W, Wang T, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):201-10. doi: 10.1002/art.27189
15. Bekar KW, Owen T, Dunn R, et al. Prolonged effects of short-term anti-CD20 B cell depletion therapy in murine systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2443-57. doi: 10.1002/art.27515
16. Wei Yu Lin, Seshasayee D, Lee WP, et al. Dual B cell immunotherapy is superior to individual anti-CD20 depletion or BAFF blockade in murine models of spontaneous or accelerated lupus. *Arthritis Rheum.* 2015;67(1):215-24. doi: 10.1002/art.38907
17. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology.* 2014;53:2122-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu369. Epub 2014 Sep 8.
18. Супоницкая ЕВ, Алексанкин АП, Александрова ЕН и др. Определение субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуорометрии у здоровых лиц и больных ревматическими заболеваниями. Клиническая лабораторная диагностика. 2015;60(6):30-3 [Suponickaja EV, Aleksankin AP, Aleksandrova EN, et al. Determination of subpopulations of peripheral blood B-lymphocytes by flow cytometry in healthy individuals and patients with rheumatic diseases. *Klinicheskaja Laboratornaja Diagnostika.* 2015;60(6):30-3 (In Russ.)].

Опыт трехлетнего применения генно-инженерного биологического препарата деносумаб для лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом: эффективность, безопасность и приверженность лечению

Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Смирнов А.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: Наталья Владимировна Торопцова; torop@irramn.ru

Contact: Natalia Toroptsova; torop@irramn.ru

Поступила 14.03.17

Цель — оценить эффективность, переносимость и приверженность лечению деносумабом у женщин с постменопаузальным остеопорозом (ОП) в ходе трехлетнего проспективного наблюдения в условиях routine клинической практики.

Материал и методы. В исследование включены 48 женщин (средний возраст $65,2 \pm 9,1$ года) с постменопаузальным ОП; набор пациенток осуществлялся с апреля 2013 г. по март 2014 г. Всем больным проводилась денситометрия трех областей, определялось содержание кальция, креатинина, щелочной фосфатазы в динамике и витамина D при включении в исследование. Каждые 6 мес фиксировались неблагоприятные реакции.

Результаты и обсуждение. 92% больных получали деносумаб в течение года, 81,25% — двух лет, а 66,7% — трех лет. У 5 (10,4%) женщин с низким риском переломов по FRAX® в ходе лечения показатели минеральной плотности кости (МПК) достигли уровня остеопении или нормы, и они были переведены на прием только препаратов кальция и витамина D. Через 3 года отмечался достоверный прирост МПК на 8,54% в поясничном отделе позвоночника, на 4,77% в шейке бедренной кости, на 5,65% во всем проксимальном отделе бедра и на 1,99% в дистальном отделе предплечья. Предшествующий прием других антиостеопоротических препаратов не снижал эффективность лечения деносумабом. Не было отмечено ни одного случая клинического перелома за 3 года наблюдения. Соблюдение режима дозирования было отмечено у 90,6% женщин, закончивших трехлетнее наблюдение. На приверженность лечению не оказывали влияние возраст, семейное положение, уровень образования, время на дорогу до клиники, наличие переломов бедра у родителей, переломы в анамнезе, длительность ОП и предшествующая терапия.

Заключение. Проведенное трехлетнее проспективное наблюдение, выполненное в условиях реальной клинической практики, показало, что деносумаб — эффективное и безопасное средство для лечения больных с постменопаузальным ОП.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз; деносумаб; минеральная плотность кости; приверженность лечению; эффективность лечения.

Для ссылки: Торопцова НВ, Никитинская ОА, Смирнов АВ. Опыт трехлетнего применения генно-инженерного биологического препарата деносумаб для лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом: эффективность, безопасность и приверженность лечению. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):261–266.

THREE YEARS' EXPERIENCE WITH THE BIOLOGICAL AGENT DENOSUMAB USED TO TREAT WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: EFFICACY, SAFETY AND TREATMENT ADHERENCE

Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A., Smirnov A.V.

Objective: to evaluate the efficacy and tolerability of denosumab and adherence to treatment with this drug in women with postmenopausal osteoporosis (OP) during a three-year prospective study under the conditions of routine clinical practice

Subjects and methods. The investigation included 48 women (mean age 65.2 ± 9.1 years) with postmenopausal OP; the patients were recruited in April 2013 to March 2014. All the patients underwent densitometry of three regions and determination of the levels of calcium, creatinine, and alkaline phosphatase over time and vitamin D at inclusion into the study. Adverse events were recorded every 6 months.

Results and discussion. 92% of the patients received denosumab during a year, 81.25 and 66.7% — for two and three years, respectively. In 5 (10.4%) women with a low fracture risk according to the FRAX®, during the treatment their bone mineral density (BMD) reached the level seen with osteopenia or normal levels; and the patients were switched to use only calcium and vitamin D. After 3 years, there were significant BMD increases in the lumbar spine by 8.54%, in the femoral neck by 4.77%, in the entire proximal femur by 5.65%, and in the distal forearm by 1.99%. The prior use of other antiosteoporotic drugs did not reduce the efficiency of denosumab treatment. There was no clinical fractures during a 3-year follow-up. Compliance with dosage regimen was observed in 90.6% of the women who completed the three-year follow-up. Age, marital status, education level, time taken to reach a clinic, parental hip fractures, a history of fractures, duration of OP, and previous treatment did not influence treatment adherence.

Conclusion. The three-year prospective follow-up in real clinical practice has shown that denosumab is an effective and safe agent to treat patients with postmenopausal OP.

Key words: postmenopausal osteoporosis; denosumab; bone mineral density; treatment adherence; efficiency of treatment.

For reference: Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, Smirnov AV. Three years' experience with the biological agent denosumab used to treat women with postmenopausal osteoporosis: Efficacy, safety and treatment adherence. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):261–266 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-261-266>

Лечение остеопороза (ОП), как любого хронического заболевания, должно проводиться длительно — 3–5 лет, а в некоторых случаях этот период может достигать 8–10 лет и более [1]. Применяемые сегодня антиостеопоротические лекарственные препараты доказали свою эффективность в снижении риска низкотравматичных переломов (например, падении с высоты собственного роста, натуживании или спонтанно, без видимого силового воздействия) в ходе рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, проводившихся в течение 3 лет и более. На фоне лечения происходит нормализация костного обмена, увеличение минеральной плотности кости (МПК) и улучшается их микроархитектоника. Следует помнить, что в клинических исследованиях участвуют больные, удовлетворяющие строгим критериям включения и не имеющие заболеваний и состояний, которые перечислены в критериях исключения. Кроме того, все участники этих исследований принимают препарат по схеме, разработанной для конкретного испытываемого лекарственного средства. В реальной клинической практике полноценный эффект антиостеопоротических препаратов очень часто зависит не только, например, от наличия той или иной сопутствующей патологии или уровня витамина D в сыворотке крови, но и в не меньшей степени от тщательности соблюдения рекомендаций по их применению, что относится не только к пероральным, но и к парентеральным препаратам. Кроме того, нередко нам приходится менять антиостеопоротический препарат в ходе лечения, что может быть связано не только с его недостаточной эффективностью, но и с возникновением неблагоприятных реакций (НР), а также с появлением препаратов с более привлекательным способом и частотой введения.

В настоящее время у врачей имеется большой выбор лекарственных препаратов для лечения ОП. Наиболее широко во всем мире применяются бисфосфонаты, которые находятся в арсенале врачей уже более 40 лет и имеют разные режимы и способы введения. Однако их пероральный прием может вызывать НР со стороны желудочно-кишечного тракта, а внутривенное введение у части больных сопровождается гриппоподобной реакцией, что приводит в конечном итоге к отмене препарата. Кроме того, парентеральное введение бисфосфонатов проводится в медицинском учреждении, а пожилым пациентам не всегда удается добраться до него, что также может негативно влиять на комплаентность больных. Наше проспективное наблюдение показало, что приверженность применению пероральных бисфосфонатов у больных ревматоидным артритом и ОП в течение 2 лет составляла 28%, а через 3 года — лишь 15%, при внутривенном же введении — 23 и 15% соответственно [2].

Сегодня альтернативой бисфосфонатам может служить генно-инженерный биологический препарат деносумаб (ДС), который вводится подкожно 1 раз в 6 мес и представляет собой полное человеческое моноклональное антитело. Он также обладает антирезорбтивным действием, т. е. уменьшает разрушение костей. Однако по механизму действия ДС отличается от бисфосфонатов, которые снижают костную резорбцию за счет ингибирования фарнезилпирофосфатсинтазы и нарушения пренилирования G-белков в остеокластах (ОК) при их поглощении, что в конечном итоге ведет к гибели ОК —

апоптозу. ДС действует более физиологично, ингибируя лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). Это препятствует связыванию с самим рецептором активатора ядерного фактора каппа В (RANK), находящимся на незрелых ОК, что предотвращает их созревание, и на зрелых ОК, снижая их функциональную активность и выживание [3]. При этом воздействие ДС на костную ткань обратимо [4]. Так, в клиническом исследовании было показано, что отмена ДС после двухлетней терапии приводила к увеличению уровней маркеров костного обмена и снижению МПК в среднем на 6% за следующие 12 мес, однако значения МПК оставались достоверно более высокими, чем в группе, получавшей плацебо в течение 36 мес. В то же время возобновление терапии ДС опять вело к снижению уровня маркеров ниже исходного и повышению МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, достигавшей к 48-му месяцу наблюдения значений, которые регистрировались после 24 мес непрерывной терапии [5]. Предрегистрационное трехлетнее многоцентровое плацебоконтролируемое клиническое исследование FREEDOM продемонстрировало не только достоверный прирост МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра (на 9,2 и 6,0% соответственно), но и статистически значимое снижение риска переломов позвонков на 68%, периферических костей — на 20% и проксимального отдела бедра — на 40% у женщин с постменопаузальным ОП [6].

В настоящее время имеются данные по 8-летнему использованию ДС в ходе продления исследования II фазы и исследования FREEDOM, которые показали схожие данные по дальнейшему увеличению МПК на 16,5 и 18,4% в поясничном отделе позвоночника соответственно и на 6,8 и 8,3% — в проксимальном отделе бедра в целом [7, 8].

Преимуществом ДС перед парентеральными бисфосфонатами является его подкожное введение, а также то, что препарат продается уже в виде наполненного шприца и имеет инструкцию по применению для самостоятельного его введения.

Целью нашей работы было оценить эффективность, переносимость и приверженность лечению у женщин с постменопаузальным ОП, начавших лечение ДС в ходе трехлетнего проспективного наблюдения.

Материал и методы

В исследование включены 48 женщин в постменопаузе (средний возраст — $65,2 \pm 9,1$ года), у которых диагностирован ОП по критериям Всемирной организации здравоохранения хотя бы в одном из отделов осевого скелета [Т-критерий $\leq -2,5$ стандартного отклонения (СО)] или остеопения (Т-критерий от -1 до -2,5 СО) при наличии в анамнезе низкотравматичного перелома, в возрасте старше 40 лет и которым в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Центр остеопороза Минздрава России) было рекомендовано лечение ДС. Набор пациентов осуществлялся с апреля 2013 г. по март 2014 г. У 16 (33,3%) женщин ОП был диагностирован впервые, 32 (66,7%) — диагноз был поставлен ранее (средняя длительность заболевания — $4,9 \pm 1,7$ года). Для включения в программу наблюдения все пациентки подписали информированное согласие на обработку обезличенных данных их медицинской документации.

Подкожное введение препарата в течение первого года 1 раз в 6 мес проводилось в процедурном кабинете консультативного отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. На-соновой. Остальные инъекции могли выполняться здесь же, но также и самостоятельно или в поликлинике по месту жительства. Во время очередного визита пациентка приносила упаковку препарата с датой его введения, указанной на ней. Все женщины дополнительно получали препараты кальция (500–1000 мг/сут) и витамина D (800–2000 МЕ).

Эффективность оценивали по динамике МПК в трех отделах скелета, включая поясничный отдел позвоночника (L_{1-IV}), проксимальный отдел бедра и дистальный отдел предплечья недоминантной руки. Переломы регистрировались как НР. Характеристика женщин представлена в табл. 1.

Приверженность терапии оценивали по:

1) настойчивости пациента, которая считалась приемлемой, если вторая инъекция выполнялась в пределах 6 мес + 8 нед после предыдущего введения;

2) соблюдению режима дозирования, если последующая инъекция выполнялась в пределах 6 мес $\pm$ 4 нед после предыдущего введения.

Кроме того, рассчитывался коэффициент покрытия лекарством (КПЛ, medication coverage ratio) — процент дней, в течение которых пациент был под действием лекарственного препарата после получения инъекции, при этом каждая инъекция ДС по инструкции обеспечивает 6-месячное покрытие.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica для Windows 8.0 (StatSoft, США) с использованием параметрических и непараметрических методов сравнения. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

За первый год наблюдения 44 (92%) больных получили вторую подкожную инъекцию ДС в течение 6 мес + 8 нед после первого введения и были отнесены к настойчивым пациентам. Режим дозирования выполнили 43 (90%) женщины, а средний КПЛ составил 95,9%. Четыре женщины сделали только по одному введению препарата, а затем отказались продолжить лечение, что было связано с высокой его стоимостью.

Три инъекции получили 42 (87,5%) пациентки, а четыре — 39 (81,25%). Все пациентки сделали инъекции также в период 6 мес $\pm$ 4 нед после предыдущего введения; таким образом, они были настойчивыми и соблюдали режим дозирования. В течение второго года от продолжения терапии ДС отказались 4 женщины, что также было связано с невозможностью приобретения препарата по экономическим причинам (три человека) или улучшением показателей МПК до уровня остеопении и отсутствием переломов в анамнезе (одна пациентка).

На третий год наблюдения пятое и шестое введения ДС были сделаны 36 (75%) и 32 (66,7%) больным соответственно. Трое больных больше не пришли на визит в клинику и связаться с ними не представилось возможным, а четыре женщины с низким показателем FRAX® и МПК, соответствующей остеопении или норме во всех областях измерения, перешли на прием только кальция и витамина D.

Из 32 пациенток, получивших 6 подкожных введений ДС за 3 года наблюдения, соблюдали режим дозирования всех инъекций 29 (90,6%) человек, а средний КПЛ за этот период составил 92,3%.

Проведенный одновариантный анализ таких факторов, как возраст, семейное положение, уровень образования, время на дорогу до клиники, наличие переломов бедра у родителей, переломы в анамнезе и их локализация, длительность ОП и предшествующая его терапия, значение Т-критерия в любой из измеренных областей скелета, не выявил их влияния на приверженность лечению в течение 12 мес. Анализ через 24 и 36 мес также не выявил каких-либо факторов, повлиявших на решение продолжить принимать препарат.

Динамика МПК на фоне лечения после 12, 24 и 36 мес наблюдения представлена в табл. 2. Нами был отмечен

Таблица 1 Характеристика женщин при включении в исследование

Параметр	Значение
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	65,2 $\pm$ 9,1
Время после постановки диагноза ОП, годы, $M \pm \sigma$	7,0 $\pm$ 6,4
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	24,3 [22,3; 28,1]
Число больных с впервые поставленным диагнозом ОП, n (%)	16 (33,3)
Число больных, получавших терапию по поводу ОП в течение предшествующего года, n (%):	
всего	32 (66,7)
бисфосфонаты	19 (39,6)
стронция ранелат	6 (12,5)
препараты кальция и витамина D	7 (14,6)
МПК L_{1-IV} , г/см ² , $M \pm \sigma$	0,766 $\pm$ 0,14
Т-критерий L_{1-IV} , Ме [25-й; 75-й перцентили]	-2,7 [-4,8; -2,0]
МПК шейки бедра, г/см ² , $M \pm \sigma$	0,618 $\pm$ 0,08
Т-критерий шейки бедра, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-2,1 [-3,3; -1,7]
МПК всего проксимального отдела бедра, г/см ² , $M \pm \sigma$	0,741 $\pm$ 0,09
Т-критерий всего проксимального отдела бедра, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-1,7 [-3,5; -0,5]
МПК дистального отдела предплечья, г/см ² , $M \pm \sigma$	0,506 $\pm$ 0,06
Т-критерий дистального отдела предплечья, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-2,9 [-5,1; -0,5]
Переломы, n (%):	
всего	32 (66,7)
позвонок	14 (29,2)
периферические	18 (37,5)
Переломы бедра у родителей, n (%):	
есть	8 (16,7)
нет	29 (60,4)
нет данных	11 (22,9)
Средний показатель FRAX®, %, $M \pm \sigma$	20,1 $\pm$ 7,5
Низкий показатель FRAX®, n (%)	23 (48)
Высокий показатель FRAX®, n (%)	25 (52)
Уровень 25(ОН)D, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	22,1 [8,1; 54,3]
Кальций в сыворотке крови, ммоль/л, $M \pm \sigma$	2,41 $\pm$ 0,1
Щелочная фосфатаза, ед/л, $M \pm \sigma$	79,6 $\pm$ 32,2
Креатинин, мкмоль/л, $M \pm \sigma$	67,4 $\pm$ 12,1

Таблица 2 Средний прирост МПК в различных отделах скелета на фоне лечения деносунабом в течение 3 лет по сравнению с исходными данными, %, $M \pm \delta$

ΔМПК	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года
L _{1-IV}	5,13±3,71*	7,76±3,96*	8,54±5,99*
Шейки бедра	1,92±3,82**	3,01±3,77**	4,77±2,72*
Всего проксимального отдела бедра	2,77±3,31**	3,6±2,85*	5,65±3,26**
Дистального отдела предплечья	0,65±3,46	1,55±2,62***	1,99±3,96***

Примечание. * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,05$.

достоверный прирост МПК в осевом скелете (позвоночнике и проксимальном отделе бедра), который выявлялся уже после 6 мес наблюдения. В дистальном отделе предплечья статистически значимое увеличение МПК наблюдалось через 2 года после начала терапии ДС.

При анализе динамики МПК у женщин, получавших какую-либо антиостеопоротическую терапию до назначения ДС, и в группе пациентов, не получавших ранее такого лечения, достоверных различий не наблюдалось ни по одной области измерения МПК. Также нами не выявлено различий в динамике МПК при статистической обработке отдельно по каждой группе препаратов для лечения ОП, назначавшихся в течение последнего года до включения в проспективное наблюдение, по сравнению с больными, которым такая терапия не проводилась.

Анализ прироста МПК у пациентов в зависимости от длительности предшествующего лечения бисфосфонатами не показал значимого ее влияния на эффективность ДС в течение всего трехлетнего периода наблюдения. В то же время следует отметить, что в течение первого года лечения ДС наиболее низкой в среднем динамика МПК была у лиц, принимавших бисфосфонаты не менее 3 лет до назначения ДС (3,01; 1,29 и 1,68% соответственно в поясничном отделе позвоночника, шейке и проксимальном отделе бедра), в то время как у женщин, начавших лечение впервые, эти показатели соста-

вили 5,42; 2,91 и 3,6% соответственно. Однако различия были достоверны только для МПК поясничного отдела позвоночника ($p = 0,05$). Через 2 и 3 года после начала лечения эти различия практически нивелировались (см. рисунок).

Не было различий в динамике МПК в зависимости от исходного уровня витамина D в сыворотке крови.

Случаев гипокальциемии зафиксировано не было, уровень кальция в крови за время наблюдения статистически значимо не изменился. Через 6 мес после начала лечения выявлено достоверное снижение уровня общей щелочной фосфатазы, которое было несколько более выражено, но без статистической достоверности, у пациентов, не получавших ранее антиостеопоротические препараты. Уровень щелочной фосфатазы оставался более низким, чем на момент включения, через 12, 24 и 36 мес после начала терапии. Уровень креатинина за весь период наблюдения достоверно не менялся (табл. 3).

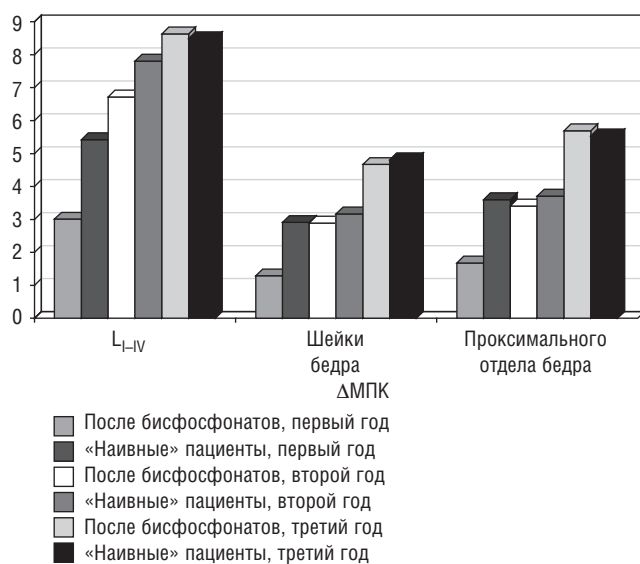
За период наблюдения не зафиксировано ни одного случая периферического перелома или клинического перелома позвоночника при низком уровне травмы. Показатели роста у пациентов во время всего наблюдения оставались стабильными, средний рост составлял $157,8 \pm 5,2$ см при включении и $157,3 \pm 5,8$ см через 3 года, при этом не было отмечено снижения роста на 2 см и более ни у одной пациентки. Лишь одна больная сообщила о высыпаниях на коже через месяц после первой инъекции, однако связь с подкожным введением ДС врач отметил как сомнительную. При повторном введении препарата кожных высыпаний не было.

Обсуждение

В наше проспективное наблюдение были включены 48 женщин. У 16 (33,3%) ОП был диагностирован впервые, а у 32 пациенток диагноз был поставлен ранее, и 19 из них получали бисфосфонаты: 3 (16%) – в течение 1 года, 5 (26%) – 2 лет, а 11 (69%) – 3 лет и более.

Отмечался достоверный прирост МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедра уже через 6 мес после начала терапии, а через год он в среднем составил чуть более 5% в поясничном отделе позвоночника, около 1,8% в шейке бедра и почти 2,8% в проксимальном отделе бедра в целом. Через 3 года у пациенток, получивших все 6 инъекций препарата, увеличение МПК в среднем достигло 8,54; 4,77 и 5,65% соответственно, что согласуется с данными, полученными в ходе клинических испытаний [6, 9, 10].

Мы не наблюдали достоверных различий динамики МПК в любой из измеряемых областей между больными, получавшими и не получавшими ранее антиостеопоро-



Динамика МПК у больных, которые до назначения ДС не менее 3 лет получали бисфосфонаты, и пациенток, которым ранее терапия по поводу ОП не проводилась («наивных»)

Таблица 3 Биохимические показатели сыворотки крови в динамике на фоне лечения ДС, $M \pm \delta$

Показатель	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 24 мес	Через 36 мес
Кальций, ммоль/л	2,43±0,10	2,37±0,13	2,39±0,14	2,38±0,11
Щелочная фосфатаза, ед/л	57,4±18,3*	62,4±25,7*	61,3±21,4*	65,7±17,7**
Креатинин, мкмоль/л	67,5±10,4	66,2±11,8	65,3±19,6	69±14,9

Примечание. * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$.

тические препараты. В то же время в течение первого года наблюдения прирост МПК в поясничном отделе позвоночника пациенток, не получавших ранее антиостеопоротической терапии, был достоверно более высоким, чем у тех, кто не менее 3 лет получал бисфосфонаты. Исследование III фазы STAND, в котором часть больных были переведены с алендроната на ДС, также показало, что прирост МПК у женщин с постменопаузальным ОП зависел от длительности предшествующего лечения бисфосфонатами: положительная динамика МПК была наиболее выраженной у лиц, получавших до этого алендронат 6–12 мес, а наименьшей – у тех, кто получал его больше 24 мес [11].

Не было различий в динамике МПК в зависимости от исходного уровня витамина D в сыворотке крови; это, возможно, связано с тем, что все пациенты, имевшие показатели 25(ОН)D менее 20 нг/мл, принимали холекальциферол в дозе 50 000 МЕ, а затем получали дополнительно витамин D₃ из расчета 2000 МЕ в день, в то время как остальные женщины принимали его по 800 МЕ в день.

Нами выявлено достоверное снижение уровня общей щелочной фосфатазы уже через 6 мес после первого подкожного введения ДС, сохранявшееся в течение всего периода наблюдения, что косвенно может служить доказательством снижения костного обмена на фоне проводимого лечения; при этом оно было наиболее выражено у лиц, не получавших ранее бисфосфонаты. Не было случаев гипокальциемии, что связано, во-первых, с тем, что у всех больных до введения ДС был достаточный уровень кальция в сыворотке крови, и, во-вторых, с тем, что все пациентки дополнительно получали кальций и витамин D.

Имеются данные, что примерно половина больных в клинической практике прекращают прием антиостеопоротических препаратов в течение года после начала лечения [12]. В нашей выборке в течение первого года 95% пациенток получили две инъекции ДС, при этом отказ двух (5%) женщин от продолжения лечения не связан с побочным действием препарата. За второй год наблюдения три инъекции получили 87,5%, а четыре – 81,25% больных. В течение третьего года пятое и шестое введения ДС были сделаны соответственно 75 и 66,7% из первоначально включенных в исследование больных. Следует обратить внимание на то, что четыре женщины с низким показателем FRAX®, у которых в анамнезе не было переломов позвонков, а показатели МПК достигли уровня, соответствующего остеопении или норме, во всех областях измерения, перешли на прием только кальция и витамина D. Основной причиной отказа от терапии была стоимость ДС и невозможность получить его по льготному рецепту. Наши данные по приверженности в течение года соответствуют показателям настой-

чивости пациентов в лечении этим препаратом, полученным в четырех странах Европы (Германия, Австрия, Греция и Бельгия), которая составила 87–95,3% [13]. При этом настойчивость в лечении (как в нашей работе, так и в европейских странах) была в 1,5–10 раз выше, чем у больных, получавших бисфосфонаты (7,2–58%) [14, 15]. В то же время в работе, представленной авторами из Германии, которые оценивали приверженность лечению ДС и различными бисфосфонатами в течение 2 лет у 45 592 больных, были выявлены более низкие показатели приверженности [16]. Так, через 1 и 2 года лечения она составила 55,9 и 39,8% для ДС и 33,8 и 20,9% для золедроновой кислоты соответственно.

На приверженность лечению у наших больных не оказывали влияния возраст, семейное положение, уровень образования, время на дорогу до клиники, наличие переломов бедра у родителей, переломы в анамнезе и их локализация, длительность ОП и предшествующая его терапия, значение Т-критерия в любой из оценивавшихся областей скелета. А в европейском исследовании было выявлено достоверное влияние на приверженность наличия перелома бедра у родителей (в Австрии) и времени, которое затрачивалось на дорогу до клиники (в Бельгии). Наличие двух и более переломов у пациентов в анамнезе ассоциировалось с увеличением приверженности в Австрии и, в то же время, со снижением ее в Германии и Бельгии [13].

Наше исследование имело ряд ограничений. Во-первых, наблюдение проводилось на небольшой по объему выборке, а во-вторых, пациентки наблюдались в специализированном Центре остеопороза, что могло повлиять на их приверженность терапии ОП.

Таким образом, проведенное трехлетнее проспективное наблюдение, выполненное в условиях клинической практики специализированного Центра остеопороза, показало, что ДС – эффективное и безопасное средство для лечения больных с постменопаузальным ОП. При длительном применении препарат одинаково эффективен как у впервые начавших лечение пациентов, так и у лиц, получавших ранее антиостеопоротическую терапию. Приверженность лечению ДС за этот период составила 66,7%, при этом КПЛ был 96±11%.

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. Лесняк ОМ, редактор. Остеопороз: Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 464 с. [Lesnyak OM, editor. *Osteoporoz: Rukovodstvo dlya vrachei* [Osteoporosis: A guide for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 464 p.].
2. Торопцова НВ, Никитинская ОА. Приверженность лечению остеопороза у больных ревматоидным артритом. Русский медицинский журнал. 2014;(7):491-4 [Toroptsova NV, Nikitinskaya OA. Adherence to the treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2014;(7):491-4 (In Russ.)].
3. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423:337-42. doi: 10.1038/nature01658
4. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al; for the AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2006;354:821-31. doi: 10.1056/NEJMoa044459
5. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al; Amg Bone Loss Study Group. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*. 2008;43:222-9. doi: 10.1016/j.bone.2008.04.007
6. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al; for the FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493
7. McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):227-35. doi: 10.1007/s00198-012-2052-4. Epub 2012 Jul 10.
8. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int*. 2015 Dec;26(12):2773-83. doi: 10.1007/s00198-015-3234-7. Epub 2015 Jul 23.
9. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2149-57. doi: 10.1210/jc.2007-2814
10. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res*. 2009;24:153-61. doi: 10.1359/jbmr.0809010
11. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):72-81. doi: 10.1359/jbmr.090716
12. Silverman SL, Gold DT. Compliance and persistence with osteoporosis therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10:118-22. doi: 10.1007/s11926-008-0021-x
13. Hadji P, Papaioannou N, Gielen E, et al. Persistence, adherence, and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany, Austria, Greece, and Belgium: 12-month results from a European non-interventional study. *Osteoporos Int*. 2015;26(10):2479-89. doi: 10.1007/s00198-015-3164-4
14. Hadji P, Claus V, Ziller V, et al. GRAND: the German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2012;23:223-31. doi: 10.1007/s00198-011-1535-z
15. Lakatos P, Toth E, Cina Z, et al. Persistence & compliance to treatment for osteoporosis in postmenopausal women in Hungary: a retrospective cohort study. *Value Health*. 2013;16:A567-8. doi: 10.1016/j.jval.2013.08.1516
16. Hadji P, Kyvernitakis I, Kann PH, et al. GRAND-4: the German retrospective analysis of long-term persistence in women with osteoporosis treated with bisphosphonates or denosumab. *Osteoporos Int*. 2016 Oct;27(10):2967-78. doi: 10.1007/s00198-016-3623-6. Epub 2016 May 12.

Стронция ранелат в лечении постменопаузального остеопороза: эффект влияния полиморфизмов генов рецептора витамина D и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 на минеральную плотность кости (пилотное исследование)

Крылов М.Ю., Никитинская О.А., Самаркина Е.Ю., Торопцова Н.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: Михаил Юрьевич Крылов; mekry@yandex.ru

Contact: Mikhail Krylov; mekry@yandex.ru

Поступила 21.02.17

Цель исследования — изучение влияния полиморфизмов генов *VDR* и *MCP-1* на эффективность 12-месячной терапии стронция ранелатом (СР) у женщин с постменопаузальным остеопорозом (ОП).

Материал и методы. В исследование включены 34 женщины в постменопаузе (средний возраст 65 ± 8 лет), у которых диагноз ОП был установлен при проведении обследования на рентгеновском денситометре QDR Hologic 4500W в поясничном отделе позвоночника и/или проксимальном отделе бедра. Генотипирование полиморфизмов генов *VDR* (BsmI) и *MCP-1* (-2518A/G) проводилось методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестриктивных фрагментов.

Результаты и обсуждение. Носители генотипов BB и Bb гена *VDR* имели статистически достоверно более низкий прирост минеральной плотности кости (МПК) в поясничном отделе позвоночника по сравнению с носителями гомозиготного рецессивного генотипа bb ($p=0,024$ и $p=0,022$ соответственно), генотипа bb и генотипа BB+Bb ($p=0,004$), а носители генотипа GA гена *MCP-1* имели статистически достоверно меньшее повышение МПК во всем проксимальном отделе бедра по сравнению с носителями гомозиготного генотипа AA ($0,2 \pm 2,5$ и $4,4 \pm 4,4\%$ соответственно; $p=0,004$) после 12 мес лечения СР.

Выводы. Полученные данные позволяют предположить, что наличие генотипов BB и Bb гена *VDR*, а также генотипа GA гена *MCP-1* может отрицательно повлиять на эффективность СР у больных ОП. Однако для подтверждения этого предположения необходимы дополнительные исследования на более значительной выборке больных, включая пациентов с другими формами ОП.

Ключевые слова: стронция ранелат; остеопороз; постменопауза; полиморфизмы генов *VDR* и *MCP-1*; минеральная плотность кости.

Для ссылки: Крылов МЮ, Никитинская ОА, Самаркина ЕЮ, Торопцова НВ. Стронция ранелат в лечении постменопаузального остеопороза: эффект влияния полиморфизмов генов рецептора витамина D и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 на минеральную плотность кости (пилотное исследование). Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):267–271.

STRONTIUM RANELATE IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: IMPACT OF VITAMIN D RECEPTOR AND MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1 GENE POLYMORPHISMS ON BONE MINERAL DENSITY: A PILOT STUDY

Krylov M.Yu., Nikitinskaya O.A., Samarkina E.Yu., Toroptsova N.V.

Objective: to investigate the impact of *VDR* and *MCP-1* gene polymorphisms on the efficiency of 12-month therapy with strontium ranelate (SR) in women with postmenopausal osteoporosis (OP).

Subjects and methods. The investigation enrolled 34 postmenopausal women (mean age 65 ± 8 years), who was diagnosed with OP by lumbar spine and/or proximal femur examinations using a Hologic QDR 4500W X-ray bone densitometer. The gene polymorphisms of *VDR* (BsmI) and *MCP-1* (-2518A/G) were genotyped by polymerase chain reaction, followed by restriction fragment length polymorphism analysis.

Results and discussion. The carriers of the BB and Bb genotypes of the *VDR* gene had a statistically significantly lower increase in the bone mineral density (BMD) of the lumbar spine than those of the homozygous recessive bb genotype ($p = 0.024$ and $p = 0.022$, respectively) and the bb genotype and the BB+Bb genotype ($p = 0.004$), and the carriers of the GA genotype of *MCP-1* gene had a statistically significantly lower increase in the BMD of the entire proximal femur than those of the homozygous AA genotype ($0.2 \pm 2.5\%$ and $4.4 \pm 4.4\%$, respectively; $p = 0.004$) at 12 months after SR treatment.

Conclusion. The findings may suggest that the BB and Bb genotypes of the *VDR* gene and the GA genotype of the *MCP-1* gene may negatively affect the efficacy of SR in patients with OP. However, additional studies on a larger sample of patients, including those with other forms of OP, are required to confirm this assumption.

Key words: strontium ranelate; osteoporosis; postmenopause; *VDR* and *MCP-1* gene polymorphisms; bone mineral density.

For reference: Krylov MYu, Nikitinskaya OA, Samarkina EYu, Toroptsova NV. Impact of vitamin D receptor and monocyte chemoattractant protein-1 gene polymorphisms on bone mineral density: A pilot study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):267–271 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-267-271>

Углубление современных знаний о механизмах ремоделирования костной ткани подтверждает участие воспалительных факторов в этих процессах. Эпидемиологические исследования показали повышенный риск развития остеопороза (ОП) при различных воспалительных заболеваниях. С ОП связаны иммунологические дисфункции, аутоиммунные и хронические воспалительные заболевания, инфекция, обусловленная вирусом иммунодефицита человека, ревматоидный артрит, заболевания крови, миелома, воспалительные заболевания кишечника. Цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкин 6 (ИЛ6), при этих состояниях обычно имеют повышенные уровни, что может способствовать усилению костной резорбции.

Одной из важных проблем терапии ОП является выбор антиостеопоротического препарата, способного предотвратить появление новых низкоэнергетических переломов у конкретного больного. Поэтому в последнее время разрабатываются персонализированные подходы в лечении пациентов с ОП, позволяющие назначить наиболее эффективный препарат. Сегодня для лечения ОП применяются лекарственные средства, способные затормозить костную резорбцию (бисфосфонаты, деносумаб) или увеличить костеобразование (терипаратид). В то же время существует препарат с двойным механизмом действия — стронция ранелат (СР), который состоит из органического соединения (ранелиновой кислоты) и двух атомов нерадиоактивного стронция [1]. В эксперименте было показано, что преинкубация срезов кости крысы со СР вызвала дозозависимое торможение резорбтивной активности остеокластов. В ряде других исследований продемонстрировано, что достоверное снижение резорбции костной ткани происходит вследствие прямого или матрикс-зависимого подавления активности остеокластов и их дифференциации, что позволило отнести СР к антирезорбтивным препаратам. При этом СР стимулировал *in vitro* образование костной ткани, а также репликацию предшественников остеобластов и синтез коллагена в культуре костных клеток. В результате баланс между образованием и разрушением костной ткани изменяется в сторону процессов образования кости.

Суммарный вклад генетических факторов в фенотипическую изменчивость минеральной плотности кости (МПК) составляет до 60–80% для отдельных отделов скелета [2]. Показана ассоциация значительного числа полиморфизмов различных генов с МПК, например, к ним относятся хорошо изученные полиморфизмы генов рецептора витамина D (*VDR*), коллагена I-го типа (*Col1A1*), рецептора эстрогена (*ER1*), трансформирующего фактора роста бета 1 (*TGF- β 1*) и др. [3–9]. К малоизученным генам, ассоциированным с остеогенезом, относятся полиморфизмы цитокиновых генов, одним из которых является ген *MCP-1*, кодирующий моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1).

Оценка эффективности того или иного препарата для лечения ОП проводится в ходе длительных плацебо-контролируемых клинических испытаний, в которых доказывается положительное действие препарата на группе больных. В то же время не у всех пациентов отмечается прирост МПК, что в свою очередь может приводить к возникновению у них переломов. Количество исследований, посвященных выявлению связи эффективности

лечения ОП с носительством той или иной аллели генов, оказывающих влияние на МПК и костный обмен, довольно ограничено. Так, например, при изучении сайта PubMed нам встретилась только одна работа, в которой изучалось влияние полиморфизмов генов, участвующих в процессах ремоделирования костной ткани, на динамику МПК на фоне лечения СР [10]. Нами была выдвинута гипотеза о возможной связи полиморфизмов гена *VDR*, как одного из важных регуляторов гомеостаза кальция и костного метаболизма, и гена *MCP-1*, как одного из возможных факторов остеогенеза, с динамикой МПК на фоне лечения СР.

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния полиморфизмов генов *VDR* и *MCP-1* на эффективность 12-месячной терапии СР у женщин с постменопаузальным ОП.

Материал и методы

В исследование были включены 34 женщины в постменопаузе (средний возраст — 65 ± 8 лет), у которых диагноз ОП был установлен при проведении обследования на денситометре QDR Hologic 4500W на основании критериев Всемирной организации здравоохранения — снижения МПК в поясничном отделе позвоночника и/или проксимальном отделе бедра на 2,5 стандартного отклонения и более по Т-критерию. У всех больных были исключены заболевания и прием лекарственных препаратов, которые могли приводить к развитию вторичного ОП. Все пациентки подписали форму информированного согласия для участия в исследовании.

Оценка эффективности терапии СР в дозе 2 г/сут в течение 12 мес осуществлялась с помощью суррогатного критерия — динамики МПК в поясничном отделе позвоночника (МПК_{L1–IV}), в шейке бедренной кости (МПК_{ШБ}) и во всем бедре (МПК_{ВБ}). Динамика МПК считалась положительной при увеличении ее на 1% и более на фоне терапии. При снижении МПК на 1% и более результаты лечения расценивались как отрицательные, а динамика МПК в интервале от менее +1% до более -1% — как стабильное состояние.

Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизмов длин рестриктных фрагментов. В качестве праймеров для полиморфизма BsmI гена *VDR* использовали синтетические олигонуклеотиды, согласно работе N.A. Morrison и соавт. [11]: 5'-CAACCAAGACTACAAG-TACCGCGTCAGTGA-3' — прямой и 5'-AACCAGCGGGAAGAGGTCAAGGG-3' — обратный праймеры. Продукт амплификации подвергался гидролизу эндонуклеазой Pst I с последующим разделением фрагментов в электрофорезе.

Для полиморфизма (-2518A/G) гена *MCP-1* в качестве прямого праймера использовали 5'-CCGAGAT-GTTCCACAGCACAG-3', обратного — 5'-CTGCTTTGCTTGTGCCTCTT-3' олигонуклеотиды, как описано в статье М.К. Salama и соавт. [12]. Продукт амплификации подвергался гидролизу эндонуклеазой RvuII с последующим разделением фрагментов в электрофорезе.

Все олигонуклеотиды были синтезированы в компании «Синтол» (Москва). Эндонуклеазы использовали в соответствии с рекомендациями компании-производителя («СибЭнзим», Новосибирск).

Статистические методы. Распределение частот генотипов и аллелей соответствовало закону Харди–Вайнберга, согласно методу χ^2 . Анализ изменения МПК позвоночника, шейки бедра и всего бедра был проведен с помощью t-критерия Стьюдента.

Различия в распределении средних показателей динамики МПК, измеренной до и после лечения, выраженные как $\Delta\%$, были определены с помощью t-критерия для независимых групп. Дисперсионный анализ наличия ассоциативной связи между $\Delta\%$ МПК и изученными полиморфизмами был проведен с помощью ANOVA one-way теста с поправкой на множественные сравнения. Все результаты представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение (δ). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Stat Soft Inc., США).

Результаты

Показатели МПК в различных отделах скелета до и после 12-месячного курса лечения СР представлены в табл. 1.

На фоне лечения лишь в области поясничного отдела позвоночника отмечался достоверный прирост МПК, который в среднем по группе составил 6,8%. В проксимальном отделе бедра положительная динамика МПК была незначительна (см. табл. 1).

Прирост МПК на 1% и более в позвоночнике и во всем проксимальном отделе бедра был отмечен у 19 пациентов, а в шейке бедренной кости — у 15 человек, получивших 12-месячное лечение СР. В табл. 2 представлена динамика МПК в зависимости от носительства полиморфизмов BsmI гена *VDR* и (-2518A/G) гена *MCP-1*.

Параметрический корреляционный анализ Пирсона показал статистически достоверную положительную корреляцию между полиморфизмом BsmI гена *VDR* и динамикой МПК_{L-IV} ($r=0,35$; $p=0,044$). Выявлены положительные корреляции между полиморфизмом гена *MCP-1* и динамикой МПК_{ВБ} ($r=0,50$; $p=0,005$) и МПК_{ШБ}, хотя в последнем случае корреляция не достигала уровня значимости ($r=0,31$; $p=0,08$).

Дисперсионный анализ показал статистически достоверную связь полиморфизма BsmI гена *VDR* с $\Delta\%$ МПК_{L-IV} ($p=0,013$) и полиморфизма (-2518A/G) гена *MCP-1* с $\Delta\%$ МПК_{ВБ} ($p=0,011$) на фоне терапии СР.

Носители генотипов BB и Bb (табл. 3) имели статистически достоверно более низкий средний прирост МПК_{L-IV} по сравнению с но-

сителями гомозиготного рецессивного bb-генотипа ($p=0,024$ и $p=0,022$ соответственно) и bb vs (BB+Bb; $p=0,004$). Таким образом, носительство доминантной аллели В генотипов (BB и Bb) ассоциировано с уменьшением эффекта СР более чем в 2 раза в области поясничного отдела позвоночника по сравнению с пациентками без этой аллели (генотип bb). В проксимальном отделе бедра также отмечался менее высокий прирост МПК, однако эти различия не достигли статистической значимости.

Нами обнаружена связь полиморфизма (-2518A/G) гена *MCP-1* с ответом на терапию СР в области проксимального отдела бедра (см. табл. 3). Так, носители генотипа GA имели статистически достоверно меньшее увеличение МПК_{ВБ} после 12-месячного лечения СР по сравнению с носителями гомозиготного генотипа AA ($0,2 \pm 2,5$ и $4,4 \pm 4,4\%$; $p=0,004$). Таким образом, носительство одной дозы мутантной аллели G (генотип GA) ассоциировано с более чем 20-кратным снижением эффективности лечения СР, оцененного с помощью измерения МПК в проксимальном отделе бедра, по сравнению с его отсутствием. Носители генотипа AA имели также близкий

Таблица 1 МПК у женщин с ОП до и после лечения СР ($n=34$), $M \pm \delta$

Характеристики	Исходно, г/см ²	После лечения, г/см ²	$\Delta\%$	p
МПК _{L-IV}	0,728 $\pm$ 0,104	0,781 $\pm$ 0,113	6,8 $\pm$ 5,3	0,039
МПК _{ШБ}	0,610 $\pm$ 0,088	0,621 $\pm$ 0,087	2,2 $\pm$ 6,6	0,601
МПК _{ВБ}	0,719 $\pm$ 0,107	0,738 $\pm$ 0,108	3,0 $\pm$ 4,3	0,460

Таблица 2 Динамика МПК в различных отделах скелета у больных, получивших 12-месячный курс терапии СР, в зависимости от генотипов генов *VDR* и *MCP-1*

Полиморфизмы генов	Δ МПК _{L-IV}		Δ МПК _{ШБ}		Δ МПК _{ВБ}	
	$\geq +1\%$	$\leq -1\%$	$\geq +1\%$	$\leq -1\%$	$\geq +1\%$	$\leq -1\%$
<i>VDR</i> (BsmI):						
BB	4	1	2	3	5	2
Bb	6	1	2	3	6	4
bb	9	0	11	2	10	3
<i>MCP-1</i> (-2518A/G):						
AA	14	0	12	4	14	2
GA	5	2	3	4	5	7
GG	0	0	0	0	0	0

Таблица 3 Динамика МПК в зависимости от носительства полиморфизмов генов *VDR* и *MCP-1* на фоне 12-месячной терапии СР, %, $M \pm \delta$

$\Delta\%$ МПК	Генотип			p
	<i>VDR</i> (BsmI)			
	BB (n=8)	Bb (n=13)	bb (n=13)	
L-IV	4,2 $\pm$ 4,6*	4,3 $\pm$ 4,1**	9,2 $\pm$ 4,5	*0,024, **0,022
ШБ	1,3 $\pm$ 3,6	2,3 $\pm$ 4,0	4,6 $\pm$ 9,6	Нд
ВБ	2,1 $\pm$ 3,2	1,7 $\pm$ 3,3	4,4 $\pm$ 5,5	Нд
	<i>MCP-1</i> (-2518A/G)			
	AA (n=21)	GA (n=13)	GG	
L-IV	7,0 $\pm$ 3,7	4,2 $\pm$ 6,1	—	0,052
ШБ	4,0 $\pm$ 7,6	0,9 $\pm$ 3,9	—	Нд
ВБ	4,4 $\pm$ 4,4	0,2 $\pm$ 2,5	—	0,004

Примечание. Нд — различия не достоверны.

к достоверному более высокий прирост МПК_{L-IV} ($p=0,052$), а в области шейки бедра динамика МПК на фоне 12-месячной терапии СР не имела достоверных отличий от изменения этого показателя у носителей генотипа GA. В нашей выборке не встретилось ни одного носителя генотипа GG.

Обсуждение

К настоящему времени полногеномные исследования, проведенные в разных популяциях, выявили более 56 генетических локусов, ассоциированных с низкой МПК, 14 из которых ассоциированы также с переломами [13]. Многие из них связаны с регуляцией костного минерального гомеостаза [14]. Полагают, что в ближайшее время однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), расположенные в этих локусах, могут быть использованы для скрининга риска развития ОП в качестве биомаркеров и прогнозирования эффективности фармакологической терапии у генетически подверженных ОП лиц.

В ряде работ была выявлена ассоциация генетических маркеров с ответом на лечение бисфосфонатами. Так, в исследовании M. Creatsa и соавт. [15] показана связь полиморфизма BsmI гена *VDR* с эффективностью лечения ОП азотсодержащим бисфосфонатом алендронатом у женщин в постменопаузе. Носители аллели b полиморфизма BsmI гена *VDR* характеризовались положительным ответом на лечение алендронатом, а негативный ответ был выявлен у носителей генотипа BB. При лечении терипаратидом такая ассоциация обнаружена не была [15]. В статье S. Palomba и соавт. [16] показано влияние генотипов BsmI гена *VDR* на эффективность антирезорбтивных препаратов, особенно если они использовались в комбинации. Вариации в терапевтическом ответе могут отражать также и комплексные генетические факторы.

Еще одна работа, выполненная на популяции Южной Италии, не выявила ассоциации полиморфизмов BsmI и FokI гена *VDR* с ответом на терапию СР, в то время как у женщин с постменопаузальным ОП была установлена связь генотипа TT полиморфизма FokI гена *VDR* с ответом на лечение бисфосфонатами [10].

Влияние полиморфизма *VDR* на эффективность простого бисфосфоната — этидроната — показано в работе J. Marc и соавт. [17], однако его результаты были противоположны данным, полученным в работе M. Creatsa и соавт. [15]. В последней работе авторы продемонстрировали более выраженный ответ на терапию этидронатом у больных ОП с BB-генотипом гена *VDR* по сравнению с носителями bb-генотипа.

Недавние исследования роли белка MCP-1 в остеогенезе показали, что активация в эксперименте клеток — предшественников остеокластов белками RANKL и M-CSF-1 приводит к усилению экспрессии генов *MCP-1* и *RANTES* [18]. Их белковые продукты связываются с белком Darc (Duffy antigen receptor for chemokines), являющимся неспецифическим рецептором для многих цитокинов, таких как ИЛ8, MCP-1, RANTES, TARC и GRO. Было установлено, что при стимулировании экспрессии гена *MCP-1* с помощью M-CSF, в отсутствие сигнала RANKL, происходит индукция формирования из моноцитов, многоядерных клеток, позитивных по тарtrat-резистентной кислой фосфатазе, которые далее

дифференцируются в остеокласты, не экспрессирующие катепсин K, вследствие чего у них отсутствует способность резорбировать костную ткань [1].

При изучении генетической природы уровня белка MCP-1 в крови R. Schnable [19] показал на трех независимых когортах его сильную ассоциацию с полиморфизмом Arg42Gly гена *Darc*. Этот ген кодирует эритроцитарный рецептор антигена Duffy для хемокинов, известный как резервуар провоспалительных цитокинов. Недавнее исследование продемонстрировало связь между полиморфизмами генов *MCP-1* и *CCR2* и предрасположенностью к ОП и остеопении у женщин в постменопаузе [20].

Проведенный нами поиск в отечественной и зарубежной литературе не позволил найти данные относительно влияния полиморфизмов гена *MCP-1* на изменение МПК при использовании какой-либо антиостеопоротической терапии, а влияние отдельных полиморфизмов гена *VDR* различалось в зависимости от применявшегося в исследовании препарата (простого или азотсодержащего бисфосфоната).

Механизм действия СР полностью не ясен, можно предположить, что он также связан с модифицирующим действием различных генных полиморфизмов на костную ткань.

Мы провели пилотное исследование по оценке эффективности терапии СР в зависимости от носительства отдельных полиморфизмов двух генов — *VDR* и *MCP-1* — у женщин с постменопаузальным ОП. Впервые было продемонстрировано, что носительство рецессивного генотипа bb гена *VDR* приводило к достоверно большему приросту МПК в поясничном отделе позвоночника по сравнению с носительством доминантной аллели этого гена. Мы не выявили статистически значимой связи между генотипом bb и динамикой МПК в проксимальном отделе бедра, хотя и в этой области скелета также отмечался более высокий процент увеличения костной плотности по сравнению с генотипами BB и Bb. В то же время обнаружена связь полиморфизма (-2518A/G) гена *MCP-1* с влиянием СР на МПК проксимального отдела бедра. Так, носители гомозиготного генотипа AA имели статистически достоверно большую позитивную динамику МПК_{ВБ} после 12-месячного лечения СР по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа GA ($4,4 \pm 4,4$ и $0,2 \pm 2,5\%$ соответственно; $p=0,004$). Нами была предпринята попытка выявить больных с положительной динамикой МПК в зависимости от сочетанного носительства полиморфизмов обоих генов, однако полученные группы пациентов оказались очень малочисленными и полноценный анализ провести не представилось возможным.

Наше пилотное исследование является первым шагом на пути персонализированного подхода к лечению больных ОП. Вероятно, в будущем результаты таких работ позволят определять еще до начала терапии так называемых «слабых ответивших» и не рекомендовать им тот или иной антиостеопоротический препарат. Это особенно актуально при применении СР, так как на сегодняшний день он имеет ряд ограничений для использования, а генетическое тестирование позволит выявить больных, у которых польза от лечения данным препаратом будет превышать возможные риски, связанные с его назначением. В качестве генов-кандидатов для прогнозирования

эффективности СР могут рассматриваться полиморфизмы BsmI гена рецептора витамина D, фармакогенетический эффект которого для бисфосфонатов был уже изучен, и генотип (-2518GA) гена *MCP-1*.

Наши данные имеют ряд ограничений, связанных с небольшой величиной изученной выборки. В настоящее исследование были включены только женщины, страдавшие постменопаузальным ОП. Поэтому необходимо подтверждение наших данных на более значительной выборке больных, включая пациентов с другими формами ОП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc)*. 2003 Feb;39(2):89-101. doi: 10.1358/dot.2003.39.2.799416
2. Eisman JA. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev*. 1999;20:788-804. doi: 10.1210/edrv.20.6.0384
3. Sainz J, van Tomout JM, Loro MI, et al. Vitamin D-receptor gene polymorphisms and bone density in prepubertal American girls of Mexican descent. *N Engl J Med*. 1997;337:77-82. doi: 10.1056/NEJM199707103370202
4. Тагиева АН, Сметник ВП, Сухих ГТ и др. Изучение роли генов рецептора витамина D (VDR), альфа рецептора эстрогена (ERα) и альфа 1 цепи коллагена первого типа (Col1A1) в заболеваемости постменопаузальным остеопорозом. *Медицинская генетика*. 2005;4(2):90-5 [Tagieva AN, Smetnik VP, Sukhikh GT, et al. A study of the role of the genes of the vitamin D receptor (VDR), the alpha receptor of estrogen (ERα) and the alpha 1 chain of collagen type 1 (Col1A1) in the incidence of postmenopausal osteoporosis. *Meditsinskaya Genetika*. 2005;4(2):90-5 (In Russ.)].
5. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, et al. Relation of alleles of the collagen type I alpha I gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1998;338:1016-21. doi: 10.1056/NEJM199804093381502
6. Mizunuma H, Hosoi T, Okano Y, et al. Estrogen receptor gene polymorphism and bone mineral density at the lumbar spine of pre- and postmenopausal women. *Bone*. 1997;21:379-83. doi: 10.1016/S8756-3282(97)00178-6
7. Крылов МЮ, Греченко АВ, Самаркина ЕЮ и др. Ассоциация минеральной плотности костной ткани с полиморфизмами гена альфа рецептора эстрогена (ERSα) при постменопаузальном остеопорозе. *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(1):8-11 [Krylov MY, Grechenko AV, Samarkina EY, et al. Mineral bone density association with estrogen alpha receptor gene (ERSα) polymorphisms at postmenopausal osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(1):8-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-548
8. Langdahl DL, Knudsen JY, Jensen HK, et al. A sequence variation: 713-8delC in the transforming growth factor-beta 1 has higher prevalence in osteoporotic women than in normal women and is associated with very low bone mass in osteoporotic women and increased bone turnover in both osteoporotic and normal women. *Bone*. 1997;(20):289-94. doi: 10.1016/S8756-3282(96)00363-8
9. Крылов МЮ, Маслова КА, Короткова ТА и др. Полиморфизм гена трансформирующего фактора роста бета 1 при постменопаузальном остеопорозе. *Научно-практическая ревматология*. 2009;43(1):18-23 [Krylov MY, Maslova KA, Kороткова TA, et al. Transforming growth factor α1 gene polymorphism in postmenopausal osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):18-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-137
10. Conti V, Russomanno G, Corbi G, et al. A polymorphism at the translation start site of the vitamin D receptor gene is associated with the response to anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women from southern Italy. *Int J Mol Sci*. 2015 Mar 10;16(3):5452-66. doi: 10.3390/ijms16035452
11. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*. 1994;367:284-7. doi: 10.1038/367284a0
12. Salama MK, Sabry D, Al-Ghussein MA, et al. Molecular detection of monocyte chemoattractant protein-1 polymorphism in spontaneous bacterial patients. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep7;20(33):11793-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11793
13. Estrada K, Stykarsdottir U, Evangelou E, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat Genet*. 2012;44(5):491-501. doi: 10.1038/ng.2249
14. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2010;31(5):629-62. doi: 10.1210/er.2009-0044
15. Creatsa M, Pliatsika P, Kaparos G, et al. The effect of vitamin D receptor BsmI genotype on the response to osteoporosis treatment in postmenopausal women: a pilot study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 Oct;37(10):1415-22. doi: 10.1097/FPC.Ob013e328354455c
16. Palomba S, Orio F Jr, Russo T, et al. BsmI vitamin D receptor genotypes influence the efficacy of antiresorptive treatments in postmenopausal osteoporotic women. A 1-year multicenter, randomized and controlled trial. *Osteoporosis Int*. 2005;16:943-52. doi: 10.1007/s00198-004-1800-5
17. Marc J, Prezelj J, Komel R, Kocijancic A. VDR genotype and response to etidronate therapy in late postmenopausal women. *Osteoporosis Int*. 1999;10:303-6. doi: 10.1007/s001980050231
18. Kurabayashi T, Tomita M, Matsushita H, et al. Association of vitamin D and estrogen receptor gene polymorphism with the effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in Japanese women. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 May;180(5):1115-20. doi: 10.1016/S0002-9378(99)70603-4
19. Schnabel RB. Duffy antigen receptor for chemokines (Darc) polymorphism regulated circulating concentrations of monocyte chemoattractant protein-1 and other inflammatory mediators. *Blood*. 2010;115(26):5289-99. doi: 10.1182/blood-2009-05-221382
20. Eraltan H, Cacina C, Kahraman OT, et al. MCP-1 and CCR2 gene variants and the risk for osteoporosis and osteopenia. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012 Apr;16(4):229-33. doi: 10.1089/gtmb.2011.0216

Прозрачность исследования

Работа была поддержана грантом общественной организации «Российская ассоциация по остеопорозу». 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 исследования и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Болезнь Стилла взрослых в настоящее время

Муравьев Ю.В., Лебедева В.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: Юрий Владимирович Муравьев;
murawyu@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
murawyu@mail.ru

Поступила 27.02.17



Муравьев Ю.В. – профессор, зав. лабораторией по изучению безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Лебедева В.В. – старший научный сотрудник лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции

1. Определение, эпидемиология болезни Стилла взрослых.
2. Клиническая картина.
3. Критерии, применяемые для диагностики.
4. Современные подходы к терапии.

В лекции представлены современные данные о болезни Стилла взрослых, в том числе об особенностях клинической картины и лечения этого заболевания.

Ключевые слова: болезнь Стилла взрослых; генно-инженерные биологические препараты; глюкокортикоиды; нестероидные противовоспалительные препараты.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Лебедева ВВ. Болезнь Стилла взрослых в настоящее время. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):272–276.

ADULT-ONSET STILL'S DISEASE TODAY Muravyev Yu.V., Lebedeva V.V.

The lecture gives an update on adult-onset Still's disease, including that on the specific features of the clinical picture and treatment of this disease.

Key words: adult-onset Still's disease; biological agents; glucocorticoids; nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

For reference: Muravyev YuV, Lebedeva VV. Adult-onset Still's disease today. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):272–276 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-272-276>

Определение, эпидемиология болезни Стилла взрослых

Болезнь Стилла взрослых (БСВ; Adult onset Still's disease), кодирующаяся в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) как M06.1 в рубрике M06 «Другие ревматоидные артриты», – редкое аутовоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся ежедневными резкими подъемами тем-

пературы тела выше 39 °С, артралгиями или артритом, быстро исчезающей кожной сыпью, лейкоцитозом с преобладанием нейтрофилов.

Женщины болеют несколько чаще, чем мужчины, и в 3/4 случаев болезнь начинается в возрасте от 16 до 35 лет, однако она может возникнуть и у людей старше 70 лет. Европейские ретроспективные исследования показали, что ежегодная частота новых

случаев составляет 0,1–0,4 на 100 тыс. населения. Этиология неизвестна.

Клиническая картина

Для БСВ характерны резкие высокие подъемы температуры. Лихорадка преходящая, обычно ежедневная. В типичных случаях отмечаются одно- или двукратные резкие подъемы температуры выше 39 °С, чаще всего возникающие поздно вечером и спонтанно проходящие в течение нескольких часов. Примерно у 20% больных лихорадка может быть длительной или возникать рано утром.

Сыпь, обычно эфемерная, оранжево-розового цвета, макулопапулезная, локализующаяся на туловище, конечностях (ладонная, подошвенная поверхности) и лице, с феноменом Кебнера (появление свежих высыпаний на месте раздражения кожи), может наблюдаться у 30–60% больных (рис. 1). Морфологическое исследование биоптатов кожи выявляет неспецифичные слабо выраженные воспалительные инфильтраты полиморфонуклеарных и мононуклеарных клеток в верхних слоях дермы. Атипичные кожные проявления, связанные с БСВ, включают крапивницу и стойкие зудящие папулы.

Артрит вначале может быть легким, преходящим. Через несколько месяцев у части больных развивается тяжелый деструктивный симметричный полиартрит. Наиболее часто поражаются коленные, лучезапястные и голеностопные суставы, хотя могут вовлекаться локтевые, плечевые, проксимальные и дистальные межфаланговые, пястно-фаланговые, плюснефаланговые, височно-нижнечелюстные суставы, наблюдается также поражение тазобедренных суставов с двусторонней деструкцией. Гистологическая картина биоптатов синовиальной оболочки неспецифична. Ранние рентгенологические признаки — периартикулярная остеопения и незначительное сужение межсуставных щелей. Вовлечение запястных суставов, когда по отдельности поражаются запястно-пястные и межзапястные суставы, в которых отмечается сужение щелей и формирование эрозий с последующим анкилозом, может быть дифференциально-диагностическим признаком БСВ.

Перечисленные симптомы не всегда возникают одновременно, что часто затягивает диагностику.

К неспецифическим симптомам относятся миалгии, распространенные и часто возникающие при повышении температуры. Редко наблюдаются воспалительные миопатии. Электромиография и биопсия мышц не позволяют подтвердить диагноз миозита. Другим частым признаком

является боль в горле, возникающая у многих больных в начале заболевания и часто рецидивирующая при обострении. При обследовании выявляется негнойный фарингит с отрицательными результатами посевов на бактериальную флору.

Лимфаденопатия отмечается у 33–77% больных, наиболее часто вовлекаются шейные лимфатические узлы. У 17–64% больных наблюдается спленомегалия. При гистологическом исследовании лимфатического узла обнаруживается доброкачественная реактивная гиперплазия с инфильтрацией полиморфонуклеарными и плазматическими клетками.

Патология печени, преимущественно гепатомегалия или нарушение функциональных проб печени, отмечается часто. Отклоняющиеся от нормы показатели ферментов печени (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы) отмечаются у 75% больных (чаще с гепатомегалией). Нарушение функции печени может быть частью воспалительного процесса и склонно к нормализации после достижения ремиссии болезни. Фульминантная печеночная недостаточность, требующая пересадки печени, возникает крайне редко.

Перикардит, экссудативный плеврит, транзиторные инфильтраты в легких также наблюдаются при БСВ. Больные могут жаловаться на кашель, плевральные боли и легкую одышку. Описано выраженное интерстициальное поражение легких, прогрессирующее до острого дистресс-синдрома. Менее часто встречаются миокардит, тампонада сердца, асептический менингит и энцефалит, увеит, интерстициальный нефрит, амилоидоз почек и синдром активации макрофагов.

Следует отметить отсутствие патогномоничных признаков БСВ. Однако изменение лабораторных показателей (почти всегда повышены СОЭ, уровень С-реактивного белка — СРБ — и лейкоцитов с преобладанием нейтрофилов) в сочетании с клиническими симптомами может помочь в постановке диагноза, причем гематологические нарушения иногда бывают значительными и напоминают первичные гематологические болезни. Гистологическая картина пунктата костного мозга характеризуется гиперплазией предшественников гранулоцитов и, в некоторых случаях, гемофагоцитозом.

Уровень сывороточного ферритина повышается не менее чем у 70% больных, коррелируя с активностью болезни. Повышение его более чем в пять раз выше верхней границы нормы может указывать на наличие болезни (чувствительность — 80%, специфичность — 46%).



Рис. 1. Сыпь при БСВ (собственное наблюдение)

Таблица 1 Характеристика клинических вариантов течения БСВ

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

Отсутствуют антинуклеарные антитела (АНА). Однако низкие титры могут наблюдаться менее чем у 10% больных, отражая частоту их наличия в общей популяции. Изменение уровня комплемента редко наблюдается; так, содержание С3 обычно бывает в пределах нормы или слегка повышено при остром процессе. В целом как клинические, так и лабораторные признаки при недавно возникшей БСВ сходны в разных регионах: лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$, длящаяся ≥ 1 нед, наблюдалась у 94–100%, артралгии – у 80–100%, артрит – у 18–100%, сыпь – у 64–95%, лимфаденопатия – у 41–85%, гепатомегалия – у 21–57%, спленомегалия – у 38–64%, плеврит – у 7–22%, перикардит – у 3–22%, боль в горле – у 56–90%, лейкоцитоз ($\geq 10 \cdot 10^9/\text{л}$) – у 74–100%, анемия – у 24–75%, тромбоцитоз – у 20–82%, увеличение уровней печеночных ферментов – у 14–86%, гипербилирубинемия – у 42–72%, увеличение СОЭ – у 89–100%, повышение уровня СРБ – у 91–100%, гиперферритинемия – у 86–100%, ревматоидный фактор (РФ) в низких титрах определялся у 5–12%, АНА – у 5–23% больных.

Выделяют три клинических варианта течения БСВ (табл. 1), каждый из которых наблюдается примерно у 1/3 больных.

Критерии, применяемые для диагностики

Специфические тесты, которые могут помочь в диагностике БСВ, отсутствуют. Поэтому диагноз основывается на распознавании характерных для БСВ признаков и исключении других причин, в частности: инфекций (краснухи, цитомегаловирусной, вируса Эпштейна–Барр, эпидемического паротита, Коксаки, аденовируса), новообразований (лейкемии, лимфомы, ангиобластной лимфаденопатии); аутоиммунных болезней (ревматоидного артрита, реактивного артрита, спондилоартропатии, дерматомиозита, васкулита); периодических лихорадочных синдромов: средиземноморской лихорадки, периодического синдрома, связанного с рецепторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) – TRAPS. Предложен ряд критериев, которые часто применяются для диагностики БСВ (табл. 2).

Критерии М. Yamaguchi и соавт. [1] чаще других применяют для диагностики БСВ, поскольку они имеют более высокую чувствительность по сравнению с другими критериями. Более специфичными являются критерии В. Fautrel и соавт. [2], однако они требуют малодоступного в клинической практике измерения концентрации гликозилированного ферритина.

Таблица 2 Часто применяемые для диагностики БСВ критерии

Критерии	Большие	Малые	Диагноз
М. Yamaguchi и соавт. [1] (чувствительность – 96,2%, специфичность – 92,1%)	1. Лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$, длящаяся ≥ 1 нед 2. Артралгии ≥ 2 нед 3. Типичная сыпь 4. Лейкоцитоз ($\geq 10 \cdot 10^9/\text{л}$)	1. Боли в горле 2. Лимфаденопатия и/или спленомегалия 3. Нарушение функции печени 4. Отрицательные результаты тестов на РФ и АНА	Исключить: 1. Инфекции (особенно сепсис и мононуклеоз) 2. Злокачественные новообразования (особенно лимфому) 3. Другие ревматические заболевания (особенно узелковый полиартериит и ревматоидный артрит с внесуставными проявлениями). Необходимы пять и более критериев, включая два и более больших
J.J. Cush и соавт. [2] (чувствительность – 84%)	(2 балла) 1. Ежедневная лихорадка $>39^\circ\text{C}$ 2. Стилловская (быстро исчезающая) сыпь 3. Лейкоцитоз $>12 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ >40 мм/ч 4. Отрицательные тесты на РФ, АНА 5. Анкилоз лучезапястного сустава	(1 балл) 1. Начало до 35 лет 2. Артрит 3. Предшествующие боли в горле 4. Нарушение функции печени 5. Серозит 6. Анкилоз шейного отдела и предплечья	Вероятная болезнь – 10 баллов в течение 12 нед наблюдения Определенная болезнь – 10 баллов в течение 6 мес
В. Fautrel и соавт. [3] (чувствительность – 80,6%, специфичность – 98,5%)	1. Кратковременная лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$ 2. Артралгии 3. Транзиторная эритема 4. Фарингит 5. Гранулоцитоз $\geq 80\%$ 6. Гликозилированный ферритин $\geq 20\%$	1. Макулопапулезная сыпь 2. Лейкоцитоз $>10 \cdot 10^9/\text{л}$	Требуется четыре и более больших критериев или три больших и два малых критерия

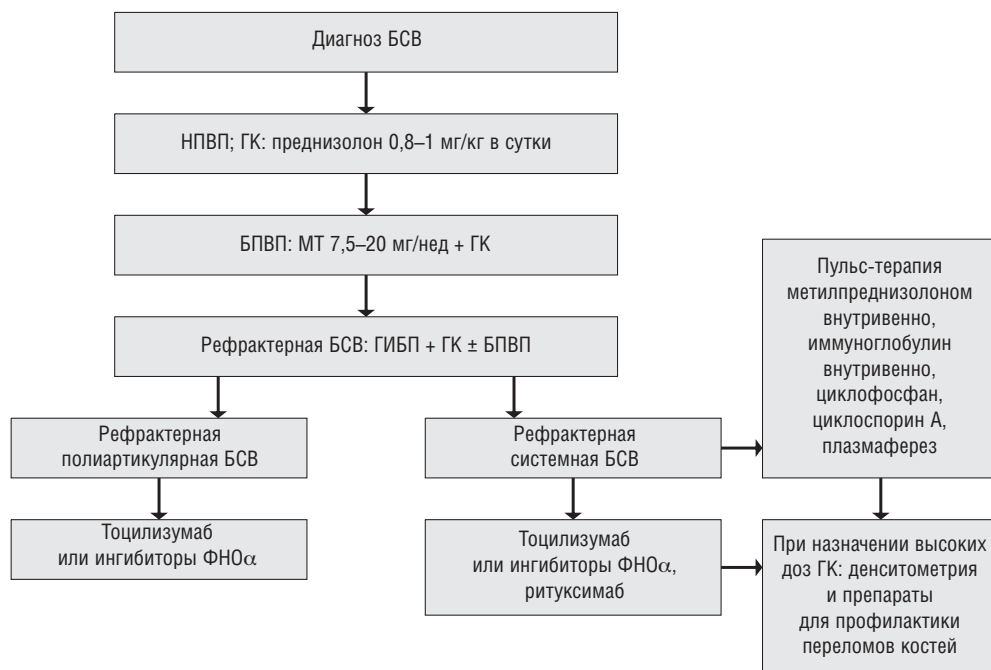


Рис. 2. Схема последовательного назначения лекарственных препаратов при БСВ

Современные подходы к терапии

Применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хотя более 80% больных не достигают ремиссии на фоне лечения НПВП и примерно у 20% развиваются неблагоприятные реакции (НР). Однако НПВП могут быть назначены в течение диагностического периода, при моноциклическом клиническом варианте или в случаях изолированного и слабо выраженного артрита.

Препаратами первого ряда в лечении БСВ, независимо от клинической картины, являются глюкокортикостероиды (ГК). ГК следует назначить сразу после подтверждения диагноза. Обычная начальная доза ГК – 0,5–1 мг/кг в сутки, но может быть использована пульс-терапия высокими дозами метилпреднизолона, особенно в случаях тяжелого поражения внутренних органов. Ответ на лечение ГК следует ожидать в течение нескольких часов или дней. Как правило, дозу ГК можно снижать спустя 4–6 нед, когда исчезнут симптомы и нормализуются лабораторные показатели. ГК позволяют контролировать активность БСВ примерно у 60% больных. В случаях неэффективности ГК или развития стероидозависимости следует назначить базисные противовоспалительные препараты (БПВП), в первую очередь метотрексат (МТ). МТ в дозе 7,5–20 мг/нед вызывает ремиссию у 70% больных и способствует значительному уменьшению дозы ГК. Повышение уровня печеночных ферментов не является проти-

вопоказанием для его назначения, но требует тщательного контроля. Если МТ оказался недостаточно эффективным, назначаются другие БПВП (циклофосфан А, лефлуномида, азатиоприна, плаквенила).

Резистентность к лечению ГК и БПВП является отличительной чертой рефрактерной БСВ, чаще она протекает в форме полициклического или хронического клинического варианта и требует назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Ингибиторы ФНОα (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб) были первыми ГИБП, применявшимися для лечения рефрактерной БСВ. В серии клинических наблюдений рефрактерной БСВ тоцилизумаб также оказался эффективным. Описаны случаи эффективного применения ритуксимаба. На рис. 2 представлена обобщающая схема назначения лекарственных препаратов при БСВ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за представление 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. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992;19:424–30.
2. Cush JJ, Medsger Jr T, Christy WC, et al. Adult-onset Still's disease: clinical course and outcome. *Arthritis Rheum*. 1987;30:186–
94. doi: 10.1002/art.1780300209
3. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:194–200. doi: 10.1097/00005792-200205000-00003

Вопросы для самоконтроля

1. В каком возрасте может возникнуть БСВ?
 - А. 16 лет
 - Б. 30 лет
 - В. 50 лет
 - Г. 70 лет и старше
 - Д. Все перечисленное верно
2. Какова ежегодная частота новых случаев БСВ на 100 тыс. населения?
 - А. 0,1–0,4
 - Б. 1–4
 - В. 10–40
 - Г. 100–400
 - Д. Более 400
3. Какие возбудители относятся к этиологическим агентам БСВ?
 - А. Цитомегаловирус
 - Б. Аденовирус
 - В. Вирус Эпштейна–Барр
 - Г. Вирус паротита
 - Д. Все перечисленное неверно
4. Специфические критерии для диагностики БСВ:
 - А. Высокая температура
 - Б. Гепатомегалия
 - В. Сыпь
 - Г. Лейкоцитоз
 - Д. Все перечисленное неверно
5. Какие критерии чаще всего применяют для диагностики БСВ?
 - А. Киселя–Джонса
 - Б. М. Yamaguchi и соавт.
 - В. J.J. Cush и соавт.
 - Г. В. Fautrel и соавт.
 - Д. Все перечисленное верно
6. Какие лабораторные признаки часто наблюдаются при БСВ?
 - А. Лейкоцитоз
 - Б. Увеличение СОЭ
 - В. Повышение концентрации СРБ
 - Г. Гиперферритинемия
 - Д. Все перечисленное верно
7. Какие лекарственные препараты применяют при БСВ?
 - А. НПВП
 - Б. ГК
 - В. БПВП
 - Г. ГИБП
 - Д. Все перечисленное верно
8. Какой БПВП считается наиболее эффективным при БСВ?
 - А. Плаквенил
 - Б. Лефлуномид
 - В. Метотрексат
 - Г. Азатиоприн
 - Д. Циклоспорин А

Ответы — на с. 323

Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни

Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов;
nasonov@irramn.ru

Contact:
Evgeny Nasonov;
nasonov@irramn.ru

Поступила 29.05.17



Насонов Е.Л. –
научный руководитель
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
заведующий кафедрой ревматологии
ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский
государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, академик РАН,
профессор, докт. мед. наук

В обзоре рассмотрены новые данные, касающиеся иммунопатологии ревматоидного артрита (РА), с акцентом на раннюю стадию заболевания. Эволюция РА включает несколько последовательно (или дискретно) развивающихся стадий, завершающихся развитием симптомокомплекса, характерного для РА. Однако характер взаимодействия факторов внешней среды, генетической предрасположенности и иммунных механизмов, определяющих переход от стадии к стадии, варианты прогрессирования, характер и выраженность внесуставных (системных) проявлений и риск коморбидных заболеваний, до конца не ясен и в настоящее время является предметом интенсивных исследований. Среди патогенетических механизмов развития РА важное место занимает гиперпродукция аутоантител – ревматоидные факторы (РФ) и антитела к белкам, подвергнутым посттрансляционной модификации (ПТМ) – цитруллинированию, карбамилрованию, ацетилированию и т. д. Развитие иммунного ответа против посттрансляционно модифицированных (в первую очередь цитруллинированных) белков является ключевым патогенетическим механизмом развития РА на всех стадиях заболевания. Новые данные, касающиеся роли АЦБ в развитии боли и костной резорбции в отсутствие воспаления, патогенетически обосновывают существование «преклинической» фазы заболевания, характеризующейся артралгиями и гиперпродукцией аутоантител. В заключение рассматриваются новые возможности профилактики РА в группах риска (АЦБ-позитивная клинически подозрительная артралгия) с использованием метотрексата, анти-В-клеточного препарата ритуксимаба, блокатора коstimуляции Т-лимфоцитов абатацепта и др.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; посттрансляционная модификация белков; аутоантитела; метотрексат.
Для ссылки: Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277–294.

PROBLEMS OF RHEUMATOID ARTHRITIS IMMUNOPATHOLOGY: EVOLUTION OF THE DISEASE Nasonov E.L.^{1,2}

The review considers new data on the immunopathology of rheumatoid arthritis (RA), with emphasis on the early stage of the disease. The evolution of RA includes several successive (or discrete) stages that culminate in the development of a symptom complex characteristic of RA. However, the nature of the interaction of environmental factors, genetic predisposition, and immune mechanisms that determine the transition from stage to stage, the types of progression, the nature and severity of extra-articular (systemic) manifestations, and the risk of comorbid diseases is not entirely clear and is currently the subject of intensive studies. Hyperproduction of autoantibodies, such as rheumatoid factors and antibodies to proteins subject to posttranslational modification, citrullination, carbamylation, acetylation, etc., occupies an important place among the pathogenetic mechanisms of RA development. Immune response against posttranslationally modified (primarily citrullinated) proteins is a key pathogenetic mechanism for the development of RA in all stages of the disease. New data on the role of anti-citrullinated protein antibodies (anti-CPA) in the development of pain and bone resorption in the absence of inflammation pathogenetically substantiate the existence of a pre-clinical disease phase characterized by arthralgia and autoantibody hyperproduction. In conclusion, the paper considers the new possibilities of preventing RA in high-risk groups (anti-CRA-positive clinically suspect arthralgia), by using methotrexate, the anti-B cell drug rituximab, the T-lymphocyte costimulation blocker abatacept, etc.

Key words: rheumatoid arthritis; posttranslational protein modification; autoantibodies; methotrexate.

For reference: Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):277–294 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-277-294>

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся тяжелым прогрессирующим поражением суставов и внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [1, 2]. Эволюция РА включает несколько последовательно (или дискретно) развивающихся стадий (рис. 1): «преклинические», которые трансформируются в «симптоматические», завершающиеся формированием клинико-лабораторного симптомокомплекса, характерного для раннего, а затем развернутого РА [3, 4]. Характер взаимодействия факторов внешней среды, генетической предрасположенности и иммунных механизмов, определяющих переход от стадии к стадии, варианты прогрессирования, характер и выраженность внесуставных (системных) проявлений и риск коморбидных заболеваний до конца не ясны и в настоящее время являются предметом интенсивных исследований [1]. Целью данного обзора является критический анализ иммунных механизмов развития РА с акцентом на ранние стадии заболевания.

Роль аутоантител

Поскольку РА относится к числу классических аутоиммунных заболеваний, активация В-клеток играет важную роль в иммунопатогенезе РА и реализуется за счет нескольких взаимосвязанных механизмов: синтез «патогенных» аутоантител и «провоспалительных» цитокинов, антиген-презентирующая и иммунорегулирующая функции, приводящие к активации (или ингибции) аутореактивных Т-клеток в рамках «иммунных контрольных точек» (immune checkpoints) [5, 6]. В сыворотке и синовиальной жидкости больных РА выявляют широкий спектр аутоантител с различной специфичностью: РФ IgG-, IgM- и IgA-изотипов, представляющие собой антитела к Fc-фрагменту молекулы IgG, и аутоантитела, реа-

гирующие с разнообразными антигенными эпитопами, универсальной характеристикой которых является посттрансляционная модификация (ПТМ) [7, 8], опосредованная их цитруллинированием, а также карбамиллированием, ацетилированием, перекисным окислением и т. д. [9–11] (рис. 2). Напомним, что цитруллинирование представляет собой биохимический процесс, опосредованный ферментом пептидил аргининдеаминазой (ПАД) 2 и 4, заключающийся в конверсии кодируемой ДНК положительно заряженной аминокислоты аргинин в аминокислоту цитруллин, обладающую нейтральным зарядом [12]. Карбамиллирование — химическая реакция, опосредуемая цианидом, вызывающая конверсию лизина в гомоцитруллин. Спектр аутоантител, выявляемых при РА, расширяется. Он включает антитела, реагирующие как широко распространенными, так и локализованными в определенных тканях ПТМ-белками. К ним относятся антитела к цитруллинированным (ц) белкам — фибриноген, виментин, фибронектин, гистоны, α -энолаза, коллаген типа II, тенасцин-С и многие другие [7]. В целом, аутоантитела с той или иной специфичностью обнаруживаются более чем у 80% пациентов, страдающих РА.

Особое клиническое и патогенетическое значение придают АЦБ [13, 14]. Для их определения разработаны стандартизированные тест-системы, позволяющие выявлять антитела к специально синтезированным циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) и виментину, которые с успехом применяются в клинической практике для диагностики РА в течение последних 20 лет [15, 16]. Следует напомнить, что IgM РФ и АЦЦП являются основными лабораторными диагностическими маркерами РА, включенными в классификационные критерии РА (ACR/EULAR, 2010) [17]. Гиперпродукция АЦЦП (особенно в комбинации с РФ) ассоциируется с активностью заболевания, прогрессированием деструкции суставов [8, 13, 18], развитием экстраартикулярных (системных) проявлений [13], риском общей летальности, свя-

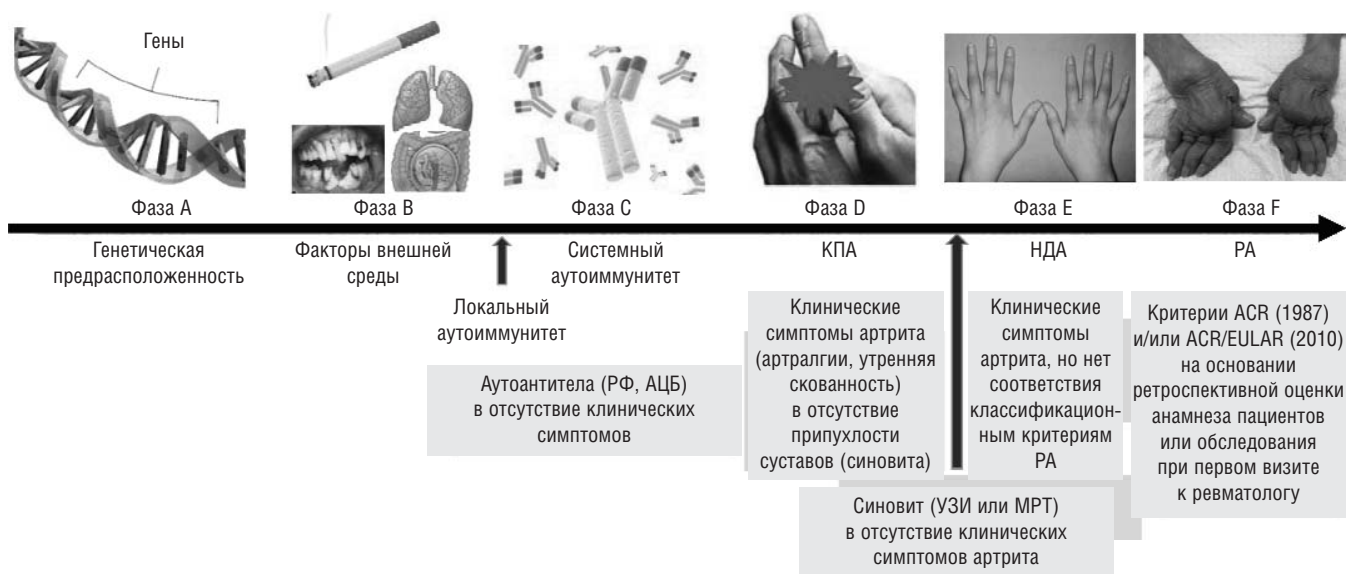


Рис. 1. Фазы (стадии) РА. РФ — ревматоидный фактор, АЦБ — антитела к цитруллин-содержащим белкам, КПА — клинически подозрительная артралгия, НДА — недифференцированный артрит, УЗИ — ультразвуковое исследование, МРТ — магнитно-резонансная томография, ACR — Американская коллегия ревматологов, EULAR — Европейская антиревматическая лига

занной с развитием коморбидных состояний, в первую очередь кардиоваскулярных осложнений [19, 20], «резистентностью» или, напротив, «чувствительностью» к терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [21]. Выделяют два основных клинико-иммунологических субтипа РА: АЦЦП-позитивный и АЦЦП-негативный. Они отличаются молекулярными механизмами патогенеза, факторами генетической предрасположенности (HLA-DR и др.) и внешней среды (курение, периодонтит, патология легких и др.), тяжестью течения и эффективностью проводимой терапии (табл. 1) [22, 23].

Кинетика синтеза и биологические свойства АЦБ в целом соответствуют характеристикам аутоантител с другой специфичностью, но обладают некоторыми особенностями, которые прослеживаются при динамическом их определении в процессе эволюции болезни. К ним относится перекрестная реактивность с ПТМ-белками не только человека, но и микроорганизмов [24–26]. Принципиальное значение имеет тот факт, что аутоантитела к ПТМ-белкам могут выявляться в сыворотках пациентов с РА (или здоровых кровных родственников больных РА), а также пациентов с клинически подозрительной артралгией или неспецифическими мышечно-скелетными симптомами за много лет до появления клинических симптомов РА [27–46] (табл. 2). В отличие от больных РА, у здоровых людей, у которых в дальнейшем не наблюдалось развитие РА, выявляется низкий уровень АЦБ с ограниченной реактивностью к небольшому числу цитруллинированных белков [47, 48]. Поскольку после дебюта РА «сероконверсия» АЦБ наблюдается редко [49], это свидетельствует о том, что гиперпродукция антител является «причинным» фактором, а не следствием болезни и рассматривается как важное доказательство существования «преклинической» системной «аутоиммунной» фазы РА. Характерными особенностями синтеза АЦБ при РА являются экспансия антигенного репертуара (феномен расширения эпитопа – epitope spreading) [50] и нарастание avidности антител к аутоантигенным детерминантам модифицированных белков, которые достигают максимальной выраженности непосредственно перед развитием симптомов РА [51–53]. В развернутой стадии РА специфичность аутоантител существенно не меняется [54]. Таким образом, вначале синтез аутоанти-

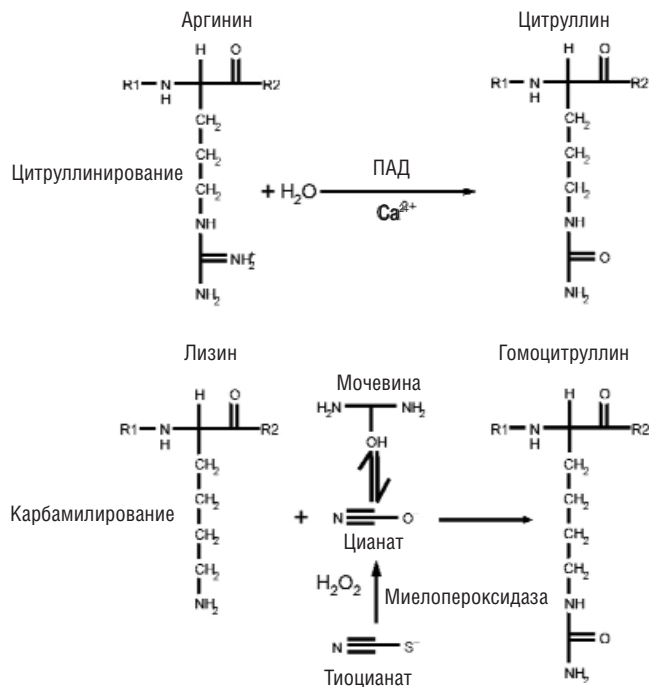


Рис. 2. ПТМ аргинина и лизина

тел (главным образом, IgM-изотипа) направлен в отношении ограниченного числа аутоантигенных эпитопов, затем наблюдается нарастание спектра аутоантител IgG-, IgA- и IgE-изотипов (так называемое «переключение изотипов» – isotype switching) к различным по эпитопной специфичности цитруллинированным белкам и их концентрации в сыворотке [55]. Примечательно, что у здоровых родственников пациентов с РА обнаруживается меньше изотипов АЦЦП, чем у пациентов с РА [56]. В то же время гиперпродукция IgG АЦЦП в большей степени позволяет прогнозировать развитие РА, чем АЦЦП других изотипов, но обнаружение в сыворотках пациентов с РА АЦЦП всех основных изотипов ассоциируется с наибольшим риском прогрессирования деструкции суставов [57, 58].

Важной характеристикой АЦБ при РА является нарушение гликозилирования (процесс присоединения моносахаридов к белку) молекулы иммуноглобулина [59]. Напомним, что IgG – эффекторный гликопротеин,

Таблица 1 Основные клинико-иммунологические варианты РА

Характеристика	Признаки	АЦЦП-позитивные	АЦЦП-негативные	Патогенетическое значение
Генетические и внешнесредовые факторы	HLA аллели PTPN22 Курение	Основной фактор риска Второстепенный фактор риска Важный фактор риска	Отсутствие связи « « « «	Адаптивный иммунный ответ при АЦЦП-позитивном РА Гетерогенность механизмов развития АЦЦП-негативного РА
Эффективность терапии	Ритуксимаб Абатацепт Ингибиторы ФНО Ингибиторы ИЛ6	Связь с хорошим эффектом терапии Отсутствие связи с эффектом терапии	Отсутствие связи с эффектом терапии То же	Персонализация терапии
Клинические проявления	Быстрое прогрессирование деструкции суставов Внесуставные (системные) проявления	Да «	Нет «	Гетерогенность механизмов повреждения суставов Различные патогенетические механизмы, приводящие к сходным клиническим проявлениям

Примечание. ФНО – фактор некроза опухоли, ИЛ – интерлейкин.

Таблица 2 Связь между гиперпродукцией РФ и АЦБ и развитием РА

Авторы	Популяция (n)	Длительность наблюдения	Результаты
A. Del Puepe и соавт. [30]	Индейцы Pima (n=2712)	19 лет	РА у 70 (2,6%); наиболее высокая частота (48 на 1000 пациенто-лет) у пациентов с титрами РФ >1:256
K. Aho и соавт. [27–29]	Здоровые (n=19 072)	17 лет	РА у 124 (89 РФ-позитивных)
A. Silman и соавт. [31]	Кровные родственники пациентов с РА (n=370)		РА у 14 (8 на 1000 пациенто-лет), чаще у РФ-позитивных пациентов
S. Rantapaa-Dahlqvist и соавт. [37]	РА (n=83), контроль (n=392) (сыворотки из Шведского биобанка, полученные до постановки диагноза РА)		До постановки диагноза РА: АЦЦП ₂ – 34%, IgA РФ – 34%, IgM РФ – 19%, IgG РФ – 17%, комбинация АЦЦП ₂ и IgA РФ (чувствительность – 21%, специфичность – 99%)
M. Nielen и соавт. [36]	РА (n=79), по 2 контроля на каждого пациента (Голландский биобанк)		РА – 49, позитивных по АЦЦП или IgM РФ за 4,5 года до постановки диагноза РА. Чувствительность АЦЦП и/или РФ – 36%, специфичность – 97%. Позитивность по АЦЦП обнаруживалась раньше позитивности по IgM РФ
D. Majka и соавт. [32]	РА (n=83), контроль (n=83)		РФ – 57% и АЦЦП ₂ – 61%
L. Chibnick и соавт. [33]	РА (n=93) (Nurses' Health Study)		Чувствительность АЦЦП ₂ – 28%, специфичность – 100%
W. Bos и соавт. [197]	Артралгия (n=147)	28 мес	АЦЦП ₂ и IgM РФ – 45% РА
J. Nam и соавт. [41]	Неспецифические мышечно-скелетные боли (n=2018)	12 мес	АЦЦП ₂ – 2,8%: 47% – воспалительный артрит. ОР развития РА у АЦЦП-позитивных пациентов – 66,8 (95% ДИ 32,2–138,4)
A. Hensvold и соавт. [45]	Здоровые (n=12 590)	37 мес	Предсказательная ценность АЦЦП ₂ -позитивности в отношении развития РА – 29%. Высокие титры АЦЦП ₂ (>3 ВГН) – 48%
A. van Zanten и соавт. [44]	Здоровые (n=40 136)		Частота АЦЦП ₂ – 1% (22,4% – РА)
C. Rakieh и соавт. [42]	Неспецифические мышечно-скелетные боли + АЦЦП ₂ (n=100)	19,8 мес	Воспалительный артрит развился у 50%
H. van Steenberghe и соавт. [43]	Клинически подозрительная артралгия (n=150)	>6 мес	Предсказательная ценность АЦЦП ₂ -позитивности в отношении развития РА – 5,07 (95% ДИ 1,77–14,50)
R. Ten Brinck и соавт. [46]	Клинически подозрительная артралгия (n=255)	>96 нед	РА развился у 70% АЦЦП/РФ-позитивных пациентов (ОШ=9,5): РФ+ (ОШ=4,8); АЦЦП+ (ОШ=7,9); анти-Карб+ (ОШ=3,7)

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы.

который не только связывается с антигенами посредством Fab-фрагмента, но и регулирует активность иммунных клеток, взаимодействуя с их Fc-рецепторами (Р), характер которого зависит от присутствия N-гликана, связанного с аспарагином в позиции 297 (Asn297). Дефекты гликозилирования приводят к изменению конформации Fc-фрагмента IgG, что, в свою очередь, приводит к усилению аффинности связывания IgG с FcР и тем самым изменяет биологическую функцию антител. При исследовании гликозилирования Fc-фрагмента IgG АЦБ были выявлены существенные отличия в степени гликозилирования по сравнению с общим IgG1 в сыворотке и между АЦБ, присутствующими в сыворотке и синовиальной жидкости [60, 61]. Интересно, что незадолго до развития симптомов РА отмечено изменение гликозилирования Fc-фрагмента молекулы IgG АЦБ с формированием так называемого «провоспалительного фенотипа» этих антител [62]. Кроме того, имеются данные о том, что присутствие N-гликана в Fab-фрагменте молекулы IgG АЦБ оказывает влияние на аффинность и продолжительность полужизни антител [63, 64] и зависит от процесса соматической гипермутации (точечные мутации в V-областях генов иммуноглобулинов, являющиеся дополнительным механизмом формирования разнообразия антител), которая, в свою очередь, связана с Th1-зависимой активацией В-клеток. Все это вместе взятое указывает на выраженные изменения молекулярной структуры АЦБ в период, предшествующий клинической манифестации болезни, нарастающие в процессе прогрессирования болезни.

В последние годы накоплено много данных, свидетельствующих о том, что АЦБ (и РФ) не только являются чувствительными и специфичными биомаркерами РА (невинный свидетель – innocent bystander), но и могут иметь патогенетическое значение, выступая в роли дополнительных медиаторов воспаления и деструкции костной ткани. Предполагается, что АЦБ, будучи весьма гетерогенной популяцией аутоантител, существенно различаются по патогенному потенциалу и вкладу в развитие и прогрессирование РА на разных стадиях болезни. Это в свою очередь зависит от воздействия дополнительных экзогенных или эндогенных факторов (так называемый «второй сигнал» – second hit), таких как инфекция, генетические факторы, репертуар Т-клеточных рецепторов, эпигенетические нарушения и др., усиливающих «провоспалительный» потенциал аутоантител. Однако истинная природа этих факторов и конкретные механизмы, ведущие к усилению «патогенности» аутоантител, требуют дальнейшего изучения [65]. Основные данные, свидетельствующие о патогенетическом значении АЦБ, РФ и особенно иммунных комплексов, состоящих из АЦБ и РФ, при РА суммированы в табл. 3.

Важный патогенетический механизм, опосредованный АЦБ, – активация нейтрофилами процесса, который получил название NETоз (NETosis; Neutrophil Extracellular Trap – нейтрофильная внеклеточная ловушка), являющийся важным источником цитруллинированных белков [83]. Известно, что NETs содержат цитруллинированные белки (H1- и H4-гистоны), образование которых связано с активностью PAD-4. Установлено, что

Таблица 3 Предполагаемые патогенетические эффекты АЦБ, РФ и АЦБ-РФ иммунных комплексов при РА

Авторы	Характеристика АЦБ	Клетка-мишень или модель	Эффекты
C. Clavel et al. [66]	АЦБ-ИК	Макрофаги	Синтез ФНО α , опосредуемый Fc γ RII
J. Sokolove et al. [67]	ИК, содержащий цит-фибриноген	«	Костимуляция макрофагов в отношении секреции ФНО α , опосредуемая TLR-4 и Fc γ RII
D. Sohn et al. [68]	ИК, содержащий цит-гистон H2B	Нейтрофилы	Секреция ФНО α , опосредуемая TLR-4 и Fc γ RII. Стимуляция активации нейтрофилов
W. Zhu et al. [69]	АЦБ	Макрофаги	Поляризация макрофагов в направлении «провоспалительной» активности
J. Sokolove et al. [70]	АЦБ-ИК и РФ	«	IgM РФ усиливает опосредованную АЦБ-ИК стимуляцию синтеза ФНО α
L. Laurent et al. [71]	АЦБ-ИК и РФ	«	IgM РФ усиливает опосредованную АЦБ-ИК стимуляцию синтеза «провоспалительных» цитокинов
F. Anquetil et al. [72]	АЦБ-ИК и РФ	«	IgA РФ и IgM РФ усиливают секрецию макрофагами «провоспалительных» цитокинов и активацию комплемента
R. Khandpur et al. [73]	АЦБ-позитивная сыворотка, синовиальная жидкость, анти-цит-виментин	Нейтрофилы	Усиление NETоза нейтрофилов пациентов с РА и здоровых доноров
C. Sur Chowdhury et al. [74]	АЦБ-позитивная сыворотка	«	Усиление NETоза нейтрофилов здоровых доноров
L. Trouw et al. [75]	АЦБ	Система комплемента	Активация классического и альтернативного пути
U. Harre et al. [76]	Антитела к цит-виментину	Остеокласты; Rag 1-/- мыши	Усиление остеокластогенеза; усиление костной резорбции
A. Krishnamurthy et al. [77]	АЦБ	ОК; BALB/C мыши	ПАД-зависимая индукция активации и дифференцировка ОК посредством синтеза ИЛ8
G. Wigerblad et al. [78]	Антитела к цит-энолазе, цит-виментину, цит-фибриногену	ОК; B10.RIII и BALB/c мыши	Индукция высвобождения ИЛ8 из ОК, который активирует сенсорные нейроны, вызывая развитие боли
J. Suurmand et al. [79]	АБЦ-ИК	Тучные клетки	Индукция высвобождения ИЛ8 из тучных клеток посредством связывания с Fc γ RII
K. Habets et al. [80]	АЦБ-позитивная плазма	Тромбоциты	Активация тромбоцитов посредством связывания с Fc γ RII
K. Kuhn et al. [81]	Антитела к цит-фибриногену	DBA1/J мыши	Усиливают развитие аутоиммунного артрита
N. Uysal et al. [25]	Антитела к цит-коллагену типа II	BALB/cJ мыши	Индукция и усиление воспалительного артрита
P. Ho et al. [82]	Фибриноген человека, содержащий цит-пептиды	DBA1/J мыши; SJL/J мыши	Индукция воспаления, эрозивного артрита и АЦБ
D. Sohn et al. [68]	Цит-гистон H2B	DBA1/J мыши	Усиление развития воспалительного артрита

нейтрофилы, изолированные из крови пациентов с РА (и другими иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями), характеризуются избыточным NETозом, который проявляется в экстернализации аутоантигенов и иммуностимулирующих молекул. Получены данные о усилении NETоза в кровяном русле и синовиальной жидкости пациентов с РА [73]. При этом выраженность данного процесса коррелировала с гиперпродукцией АЦБ и маркерами системного воспаления. Сыворотка, содержащая высокие титры АЦБ и/или РФ, фракция IgG и антитела к виментину, изолированные из крови пациентов с РА, обладали способностью усиливать NETоз, с экстернализацией цитруллинированных белков нейтрофилами. Примечательно, что «провоспалительные» цитокины (ИЛ17A и ФНО α) обладают способностью индуцировать NETоз нейтрофилов, выделенных из крови пациентов с РА, а продукты NET усиливали «воспалительный ответ» синовиальных фибробластов — синтез «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6, ИЛ8), хемокинов и молекул клеточной адгезии.

В последние годы была проведена серия исследований, акцентирующих внимание на роли АЦБ не только в развитии воспаления, но и в индукции остеокластогенеза и боли. Установлено, что АЦБ, взаимодействуя с виментином, присутствующим на мембране предшественников

остеокластов (ОК), обладают способностью индуцировать дифференцировку ОК и тем самым стимулировать резорбцию костной ткани [76, 77]. Это объясняют локальной экспрессией и активацией ПАД, запускающей процесс цитруллинирования виментина, что в свою очередь приводит к усилению дифференцировки ОК посредством аутокринной стимуляции синтеза ФНО α [76]. Этот эффект был воспроизведен при исследовании моноклональных антител, синтезирующихся В-клетками, выделенными из синовиальной ткани пациентов с РА [77, 83], и связан как с прямым распознаванием (Fab-фрагмент антител сохранял ОК-активирующую активность) [83], так и с активацией Fc-рецепторов ОК [84]. Оказалось также, что потеря сиаловой кислоты в молекуле IgG АЦБ, присутствующих в сыворотках пациентов с РА, ассоциируется с нарушением архитектоники костной ткани [84]. Это соответствует данным клинических исследований о том, что потеря костной ткани в околосуставной зоне у АЦЦП-позитивных пациентов начинается до развития клинических проявлений РА [85], а при раннем РА увеличение концентрации АЦЦП коррелирует с развитием системного остеопороза [86]. Примечательно, что ОК и их предшественники являются наиболее часто встречающимися клетками, экспрессирующими цитруллинированные белки на своей мембране в нормальном суставе [77, 78]. При этом ПАД

индуцировала цитруллинирование белков только на ОК, но не на других клетках, участвующих в развитии РА, — фибробластоподобных синовиоцитах, Т-клетках и В-клетках. Совсем недавно было показано, что поликлональные АЦБ, изолированные из сывороток пациентов с РА, индуцируют остеокластогенез за счет ПАД-зависимого аутокринного механизма, опосредуемого хемокином ИЛ8 (CXCL1 у мышей) [77], который рассматривается как основная эффекторная молекула, синтезирующая ОК, активированными АЦБ [87]. Примечательно, что синтез других «противовоспалительных» цитокинов (ФНО α , ИЛ6, ИЛ1) ОК после стимуляции АЦБ существенно не менялся. По данным экспериментальных исследований, наряду с индукцией остеокластогенеза АЦБ обладают способностью вызывать болевые ощущения (механическая и термальная гиперчувствительность) в отсутствие признаков воспаления [78]. Развитие боли также опосредуется ИЛ8-зависимым механизмом, а именно — связыванием ИЛ8 (или CXCL1) с СХС хемокиновыми рецепторами 1-го и 2-го типа, что приводит к сенсилизации и активации сенсорных нейронов [88]. Блокада хемокинов с использованием рецепторных антагонистов отменяет как АЦБ-индуцированную потерю костной ткани, так и болевые ощущения [78].

Новые данные, свидетельствующие об активации оси ИЛ23/Th17-клетки [89] как фактора формирования «провоспалительного» потенциала АЦБ, были получены недавно R. Pfeifer и соавт. [90]. Установлено, что ИЛ23 не участвует напрямую в развитии АЦБ-ассоциированного воспаления, но обладает способностью контролировать профиль гликозилирования АЦБ. При этом активированные ИЛ23 Th17-клетки накапливаются в ростковых центрах вторичных лимфоидных органов в продромальную фазу экспериментального артрита и подавляют экспрессию фермента β -галактозид α 2,6-сиалилтрансферазы (St6gal1) в плазмобластах и плазматических клетках (зависит от ИЛ21 и ИЛ22), что ассоциируется с «провоспалительным» профилем гликозилирования молекулы IgG. Сходные нарушения активности St6gal1 в плазмобластах обнаружены у пациентов с РА. Это соответствует материалам экспериментальных исследований, свидетельствующих об эффективности ингибиции ИЛ23 в продромальный период артрита, но не в развернутую стадию болезни [89] и о низкой эффективности моноклональных антител к ИЛ17 или ИЛ17-рецепторам при РА [91, 92].

Как уже отмечалось, характерной посттрансляционной модификацией белков при РА является карбамилирование, ассоциирующееся с гиперпродукцией антител к карбамилированным белкам (анти-Карб). Установлено, что анти-Карб и АЦБ представляют собой различные группы аутоантител, поскольку анти-Карб обнаруживаются как у АЦБ-позитивных, так и у АЦБ-негативных пациентов с РА и ассоциируется с прогрессированием деструкции суставов независимо от выявления АЦБ. Обнаружение анти-Карб не имеет самостоятельной диагностической ценности при РА, но (как и АЦБ) является «предиктором» риска развития заболевания и ассоциируется с прогрессированием деструкции суставов [93, 97].

К другим аутоантителам, выявляемым в сыворотках пациентов с РА и в преคลินิกую фазу заболевания, клиническое и патогенетическое значение которых изучено недостаточно, относятся антитела к ацетилированным белкам. Они выявляются у 40% пациентов с РА, главным

образом, АЦБ-позитивных. Полагают, что синтез этих антител может определять связь между кишечным дисбиозом и развитием аутоиммунного процесса при РА. Наконец, в сыворотках пациентов с РА обнаруживаются аутоантитела, распознающие ПАД-4 [95], которая, как уже отмечалось, играет ключевую роль в цитруллинировании белков. Имеются данные об обнаружении анти-ПАД антител в преคลินิกую фазу РА, обычно в сочетании с АЦЦП [96].

Иммунные клетки, цитокины и другие биомаркеры ревматоидного артрита

Наряду с аутоантителами в «доклинической» фазе РА в сыворотках условно здоровых людей с РА обнаруживается увеличение концентрации широкого спектра «провоспалительных» цитокинов и других медиаторов воспаления [34, 98–103]. По данным ретроспективного исследования K.D. Deane и соавт. [99], в пре Klinikую фазу РА наблюдается увеличение концентрации таких провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов/хемокинов, имеющих доказанное патогенетическое значение в патогенезе РА, как ИЛ1 α , ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ15, ФНО α , ИЛ12, белок, индуцирующий интерферон γ (ИФН γ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и некоторые другие. В недавнем проспективном исследовании было показано, что у пациентов с АЦБ-позитивной артралгией профиль концентрации цитокинов в сыворотках не отличается от такового у пациентов с АЦБ-позитивным РА и включает увеличение концентрации маркеров активации Т-клеток (ИЛ1, рецепторного антагониста ИЛ1, ИЛ2Р, ИЛ4), маркеров, ассоциирующихся с активацией Th17-клеток (ИЛ17, ИЛ15, ИЛ1 β), а также маркера активации Th2-иммунного ответа — ИЛ5 [102].

Новым биомаркером РА является белок 14-3-3 η (eta), повышение концентрации которого в сыворотке имеет определенное диагностическое значение и позволяет прогнозировать прогрессирование деструкции суставов при раннем и развернутом РА [104]. Напомним, что 14-3-3 η принадлежит к семейству белков, включающих 7 изоформ, который регулирует активность широкого спектра внутриклеточных белков [105]. Установлено, что 14-3-3 η обладает способностью индуцировать синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ1, ИЛ6), матриксных металлопротеиназ (ММП) и лиганда рецепторного активатора ядерного фактора каппа-В. Имеются данные об увеличении концентрации 14-3-3 η в сыворотках кровных родственников пациентов с РА [106] и у пациентов с АЦБ- и/или РФ-позитивной артралгией [107]. Совсем недавно было показано, что в сыворотках пациентов, у которых в последующем развился РА, до манифестации заболевания отмечается увеличение концентрации гелактина-3 (N-терминальный полипептид коллагена типа АII), уровень которого отражает регенерацию хряща [108]. При этом установлено, что базальный уровень гелактина-3 позволяет прогнозировать риск развития РА, особенно в комбинации с увеличением концентрации АЦЦП.

В контексте патогенетического значения АЦБ большой интерес представляет изучение роли аутореактивных В-клеток. Обнаружено, что в крови и синовиальной жидкости пациентов с РА присутствуют цитруллинин-реактивные В-клетки [26, 109–111]. При этом моноклональные АЦБ проявляют выраженную перекрестную реактив-

ность с цитруллинированными аутоантигенами, но не с «нативными» их формами [26, 87]. Микроокружение, формирующееся в синовиальной ткани при РА, создает предпосылки для поддержания синтеза АЦБ. Установлено, что синтез АЦБ мононуклеарными клетками (плазматические клетки и плазмобласты), инфильтрирующими синовиальную оболочку сустава у пациентов с РА, значительно выше (более чем в 200 раз), чем клетками периферической крови [112].

Интенсивно изучаются ранние нарушения клеточно-го иммунитета, характеризующиеся изменением количества и/или функциональной активности различных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов и других клеток иммунной системы, а также спектра и баланса между синтезом «провоспалительных» и «антивоспалительных» цитокинов. У АЦП-позитивных пациентов в «преклинической» фазе РА выявляется инфильтрация синовиальной ткани Т-лимфоцитами [113]. У пациентов, имеющих риск развития РА, отмечена тенденция к ассоциации между «серопозитивностью» по АЦБ и увеличением числа CD19+ В-клеток в биоптатах лимфатических узлов, полученных с помощью игольчатой биопсии [114]. В других исследованиях было показано, что у этой категории пациентов в лимфатических узлах наблюдается снижение числа CD4+ Т-клеток, синтезирующих ИЛ4, ИЛ10, ИФН γ , ИЛ17/ИЛ10 Т-клеток с «двойной позитивностью» [115], CD45RO+ клеток «памяти» и активированных CD69+ клеток, а в периферической крови – снижение числа регуляторных CD8+ИЛ10+ Т-клеток [116]. По данным J. Lubbers и соавт. [117], у пациентов с ранним РА наблюдается снижение числа активированных Т-клеток, CD80+ и В-клеток «памяти», а также CD8+ Т-клеток по сравнению с нормой. Сходная тенденция отмечена и у пациентов с клинически подозрительной артралгией, у которых отмечено снижение CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов (за 24 мес) и В-клеток «памяти» (за 12 мес) до развития РА. По мнению авторов, это связано с усиленной миграцией данных клеток в лимфатические узлы или полость сустава в «преклиническую» стадию болезни.

Исследование профиля экспрессии генов с использованием ДНК микрочипов позволило установить участие типа I ИФН-опосредованных иммунных реакций («ИФН-автограф») [118] у АЦБ-позитивных пациентов с воспалительными артралгиями в отношении риска развития РА [119]. Напротив, экспрессия генов, вовлеченных в В-клеточный иммунный ответ, ассоциировалась с «протекцией» в отношении развития РА [120]. Гиперэкспрессия нескольких генов ИФН типа I достоверно коррелировала с развитием артрита в течение 2 лет наблюдения [121]. Примечательно, что высокий ИФН-индекс в комбинации с АЦБ/РФ обладал большей «предсказательной» ценностью в отношении развития РА, чем только серопозитивность по АЦБ/РФ. Стратификация пациентов по значению индекса «высокий ИФН / низкий уровень В-клеток» увеличивала предсказательную ценность этих биомаркеров в отношении риска развития РА [120]. Отмечена связь между ИФН-автографами, связанными с Th2-типом иммунного ответа, пролиферацией В-клеток и гиперпродукцией АЦП и анти-Карб [122].

Недавно получены данные о том, что у АЦП-позитивных людей без клинических признаков артрита наблюдается снижение числа наивных и регуляторных Т-клеток и увеличение содержания так называемых «клеток, связан-

ных с воспалением» (inflammation related cells), причем комбинация этих нарушений позволяет прогнозировать риск развития РА [123]. В других исследованиях было показано, что у пациентов с серопозитивной артралгией (как и при серопозитивном РА) наблюдается снижение (связано с апоптозом) числа естественных киллерных (ЕК) клеток (CD56^{dim}), которые при активации посредством CD16 (Fc γ RIIIa) начинают синтезировать широкий спектр «провоспалительных» цитокинов [124].

Интересные данные получены в отношении роли так называемых врожденных иммунных клеток (innate lymphoid cell – ILC) [125], характерной особенностью которых является отсутствие фенотипических маркеров миелоидных и дендритных клеток (ДК). Напомним, что ILC1-клетки синтезируют цитокины и экспрессируют факторы транскрипции, характерные для Th1-клеток (ИФН γ , Tbet), ILC2 – Th2-клеток (ИЛ5, ИЛ13, Gata3) и ILC3 – Th17-клеток (ИЛ17, ИЛ22, ROR γ t) [126]. Полагают, что ILC являются источниками цитокинов на ранней фазе развития инфекции и тканевого повреждения, играют важную роль в цитокин-опосредованной активации иммунной системы и поддержании целостности эпителиального барьера. Кроме того, ILC3 экспрессируют молекулы класса II главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) и «презентируют» антигены CD4+ Т-клеткам. У пациентов с риском развития РА и при раннем РА в биоптатах лимфатических узлов наблюдается увеличение ICL1, синтезирующих ИФН γ и ICL3, синтезирующих ИЛ17 [125].

В целом, все эти данные свидетельствуют о том, что потеря толерантности к «модифицированным» аутоантигенам является наиболее ранним патофизиологическим нарушением, которое в последующем может приводить к развитию РА.

Факторы внешней среды

При рассмотрении механизмов, индуцирующих цитруллинирование, как потенциального механизма формирования аутоантигенного репертуара, внимание обращается в первую очередь на курение. Действительно, у курильщиков в бронхоальвеолярном лаваже обнаруживается избыточное количество цитруллинированных белков [127], что связывают с локальным увеличением активности ПАД-2. Это позволило высказать предположение, что синтез АЦБ вначале связан с локальной активацией ПАД-2 в ткани легких [128] и ограничен альвеолярной тканью [129]. Эта концепция подтверждается данными о том, что у здоровых людей (без клинических признаков поражения суставов), в сыворотках которых обнаруживаются РФ и/или АЦБ, при использовании компьютерной томографии с высоким разрешением (КТВР) выявляются нарушения структуры легочной ткани [130]. В других исследованиях было показано, что АЦБ обнаруживаются в мокроте здоровых людей, «серопозитивных» по АЦБ или имеющих семейный анамнез по РА [131]. Выявлена ассоциация между развитием бронхоэктазов, фиброза легких и увеличением концентрации АЦБ [132], образованием ростковых центров и накоплением В-клеток и плазматических клеток в ткани легких АЦБ-позитивных людей, у которых в последующем развился РА [133], и увеличением содержания цитруллинированных белков (виментин) в бронхиальной и синовиальной тканях [134]. Интересно, что на ранней стадии РА, предшествующей

поражению суставов, преобладает синтез аутоантител IgA-изотипа [37, 49, 57, 135, 136]. Данная тенденция сохраняется и в развернутой стадии РА [137, 138]. Это свидетельствует о том, что хроническая стимуляция клеток иммунной системы, локализованной в легких (слизистых оболочках других органов), является важной характеристикой патологического иммунного ответа как на ранней, так и на развернутой стадии заболевания. Совсем недавно было показано, что генетическая мутация СОРА (coatamer subunit- α) ассоциируется с ослаблением транспорта, опосредуемого эндоплазматическим ретикулумом — аппаратом Гольджи, и приводит к развитию поражения легких, артриту и гиперпродукции аутоантител [139]. Эти данные, хотя и предварительные, свидетельствуют о том, что ткань легких обладает повышенной «чувствительностью» к генетическим дефектам эндоплазматического ретикулама, которые потенциально могут predispose к развитию воспаления суставов.

Наряду с тканью легких, важным местом образования ПТМ белков является ткань десен. Во многих исследованиях было показано увеличение распространенности РА у пациентов с периодонтитом [140], а также связь между развитием периодонтита, серопозитивностью по РФ/АЦБ и активностью РА [141, 142]. В воспаленном периодонте наблюдается увеличение экспрессии ПАД, содержания цитруллинированных белков [143], а в десенной жидкости — увеличение уровня АЦБ [144]. Полагают, что это связано со способностью *Porphyromonas gingivalis* (периодонтальный патоген) активировать ПАД, вызывающие цитруллинирование белков-мишеней для АЦБ (фибриноген, α -энолазы) [145]. Высказана интересная гипотеза о том, что синтез АЦБ при РА представляет собой последствие протективного иммунного ответа против *P. gingivalis*, реализующийся за счет феномена «молекулярной мимикрии» [146]. О связи между периодонтитом и развитием аутоиммунных нарушений, характерных для РА, свидетельствует много фактов. У людей с генетическим риском развития РА обнаружение антител к *P. gingivalis* в сыворотке ассоциируется с гиперпродукцией АЦБ и РФ [147, 148]. При РА обнаружен феномен аутоцитруллинирования ПАД *P. gingivalis*, ведущий к образованию антител к ПАД [149], который, однако, не характерен для «преклинической» фазы РА [150]. В то же время данные эпидемиологических исследований не подтверждают связь между периодонтитом и РА [151], хотя антитела, специфичные к *P. gingivalis*, обнаруживаются в сыворотках АЦБ-позитивных пациентов с РА [152]. Более того, недавно было показано, что у млекопитающих кальций-зависимая ПАД цитруллинирует специфические аргининовые остатки внутри полипептидной цепи молекулы белка (эндоцитруллинирование), в то время как ПАД *P. gingivalis* модифицирует только С-терминальный аргинин [153]. Следовательно, белки, цитруллинированные ПАД *P. gingivalis*, отличаются от цитруллинированных белков, приобретающих свойства аутоантигенов при РА. В связи с этим большой интерес представляют недавно полученные данные, свидетельствующие о том, что единственным связанным с периодонтитом «патогеном», индуцирующим эндоцитруллинирование, является *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*). Установлено, что *Aa* синтезирует лейкотоксин А (ЛТА), который связывается с β 2-интегрином нейтрофилов (CD18) и индуцирует инфлюкс внеклеточного кальция и гиперцитруллинирование внутриклеточных

белков за счет собственных внутриклеточных кальций-зависимых ПАД. При РА присутствие антител к ЛТА достоверно ассоциируется с АЦБ- и РФ-позитивностью. Более того, связь между HLA-SE аллелями и АЦП имела место преимущественно у пациентов, в сыворотках которых обнаруживались антитела к ЛТА [154].

В последние годы большое значение в иммунопатогенезе иммуновоспалительных заболеваний, в частности РА, придают дисбиозу микробиома, который, как полагают, может приводить к локальному воспалению, потере барьерной функции кишечника и транслокации кишечной бактериальной флоры в кровяное русло [155]. Эта проблема детально рассмотрена в серии обзоров [156–158]. Обратимся лишь к некоторым данным, касающимся потенциальной роли кишечной микробиоты в развитии РА. В недавних исследованиях было показано, что в стуле пациентов с ранним артритом отмечается нарастание содержания некоторых бактерий, в частности *Prevotella corpi* [159]. Выявлена подгруппа пациентов с ранним РА, у которых выявлена антитела (IgG- или IgA-изотипов) к пептиду *P. corpi*, «презентируемому» HLA-DR, обнаружение которых коррелирует с преобладанием Th17-типа иммунного ответа над Th1 типом. Интересно, что IgA-опосредованный ответ Th17-типа ассоциировался с обнаружением АЦБ. Это свидетельствует о роли *P. corpi* в индукции синтеза АЦБ, который потенциально может быть связан с синтезом ИЛ17 («провоспалительный» цитокин) Т-клетками [160]. В других исследованиях, проведенных в рамках изучения метагенома (набор генов всех микроорганизмов, находящихся в кишечнике) при РА, отмечено преобладание образцов *Lactobacillus* над *Haemophilus* [161]. Интересно, что преобладание *Haemophilus* ассоциировалось с отсутствием АЦБ, что свидетельствует о «протективной» роли этих кишечных микроорганизмов в развитии РА. Полагают, что аутоантитела, реагирующие с кишечными неоантигенами, могут перекрестно реагировать с аутоантигенами синовиальной оболочки и индуцировать развитие артрита.

Генетические факторы

При изучении близнецов было показано, что с генетическими факторами связано 50–60% риска развития РА [162]. Среди генетических факторов predisposed к развитию РА лучше всего изучены антигены класса II ГКГ (HLA-DR1) в рамках концепции «общего» (shared) эпитопа (SE) [163]. Установлено, что специфическая аминокислотная последовательность, локализуемая в антиген-связывающем участке HLA-DRB1*01, *04 и *010 (а также, вероятно, некоторых молекул HLA класса I), ассоциируется с риском развития АЦБ-позитивного РА [164, 165]. Молекулярной основой для этой ассоциации является тот факт, что положительный заряд данного участка молекулы HLA блокирует связывание аргинин-содержащих пептидов, но облегчает (и усиливает аффинность) взаимодействие с пептидами, содержащими цитруллин [166]. Таким образом, ПАД-зависимая замена положительно заряженного аргинина на «нейтральный» цитруллин облегчает связывание аутоантигенов с HLA-DRB1 и их презентацию Т-лимфоцитам, в том числе локализующимся в полости сустава. Существует и другая теория, определяющая роль SE в развитии РА. Имеются данные, что наряду с презентацией аутоантигенов аллели SE выполняют функцию, связанную с их ролью как универ-

сального лиганда для мембранного кальретикулина (КРТ), представляющего собой рецептор клеток врожденной иммунной системы, в первую очередь ДК. Примечательно, что взаимодействие SE и КРТ возрастает при цитруллинировании КРТ и инициирует передачу «внутриклеточного сигнала», меняющего фенотип ДК, приводя к поляризации иммунного ответа по Th17-типу, снижению образования и ослаблению активности Т-регуляторных клеток [154, 167]. Примечательно, что носительство SE в большей степени ассоциируется с высокими титрами полиреактивных АЦБ у пациентов с РА, чем АЦБ-позитивных пациентов без РА [48, 168]. Это позволяет сделать вывод о том, что SE играет более важную роль в развитии РА у АЦБ-позитивных пациентов, чем в индукции синтеза самих АЦБ [169], в более широком смысле — РА как аутоиммунного заболевания, чем «системного аутоиммунитета» как фазы, предшествующей развитию РА. Важно, что в крови пациентов с РА идентифицированы эффекторны Т-клетки и Т-клетки «памяти», специфичные в отношении цитруллинированных эпитопов [166, 170, 171]. В то же время данные, касающиеся связи между носительством SE и факторами внешней среды в развитии РА, противоречивы. Наиболее очевидной представляется ассоциация с курением [172–174], но она наблюдается не во всех этнических группах пациентов [175].

Наряду с аллелями ГКГ класса II, ассоциирующимися с «чувствительностью» к РА, охарактеризовано несколько «протективных» аллелей, в частности HLA-DRB1*13 [176], носительство которых снижает риск развития РА (но не позитивность по АЦБ), коррелирует с низкими титрами АЦБ и ограниченным репертуаром антител. Высказано предположение, что HLA-DRB1*13 участвует не в «презентации» аутоантигенов, а в делеции в тимусе Т-клеток, обладающих перекрестной реактивностью с антигенами микроорганизмов и аутоантигенами [177].

Получены данные о других генетических факторах риска, связанных в первую очередь со множественными однонуклеотидными полиморфизмами других генов, выявленными в процессе широкомасштабного скрининга генома у пациентов с РА [178]. К ним в первую очередь относятся гены, участвующие в активации Т-клеток, — *PTPN22* (Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22), *CTLA4* (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) и *STAT4* (Signal transducer and activator of transcription 4) [23]. Особое внимание привлечено к полиморфизму *PTPN22*, от которых зависят «порог активации» Т-клеток [179] и негативная селекция В-клеток [180], а следовательно, и формирование «аутоиммунного» репертуара Т- и В-лимфоцитов. Недавно было показано, что у пациентов, имеющих факторы риска развития РА, наблюдается нарушение функциональной активности *PTPN22*, ведущее к ПАД-зависимому гиперцитруллинированию белков мононуклеарных клеток периферической крови [181]. Примечательно, что аллели *PTPN22*, ассоциирующиеся с риском развития РА, проявляют сильное взаимодействие с генами HLA-DR. Предполагается, что одномоментное носительство определенных аллелей HLA-DR и *PTPN22* определяет, с одной стороны, специфичность иммунного ответа к цитруллинированным белкам, а с другой — создает предпосылки для формирования более разнообразного репертуара Т-клеток, реагирующего на факторы внешней среды, например курение [182]. Наконец, совсем недавно были идентифицированы определенные дефекты метаболизма CD4⁺ Т-клеток при РА,

способствующие их избыточной пролиферации [183]. Однако значение этих факторов в «преклинической стадии» РА требует дальнейшего изучения.

Другие факторы

Совсем недавно было показано, что риск развития РА связан с потреблением полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [184, 185]. Оказалось, что снижение содержания омега-3 ПНЖК в эритроцитах коррелирует с увеличением титров РФ и АЦБ у носителей SE. Для объяснения причин этой ассоциации выдвинута интересная гипотеза о том, что омега-3 ПНЖК могут влиять на конформацию и экспрессию HLA-DR. Прием омега-3 ПНЖК уменьшает интенсивность болей в суставах у пациентов с артритом [186]. Механизм действия омега-3 ПНЖК может быть связан с увеличением уровня противовоспалительных эйкозаноидов — резолвинов [187]. Действительно, имеются данные о том, что у пациентов с РА наблюдается достоверное снижение сыровоточного уровня так называемых D-резолвинов (RvD1, RvD2, RvD3) по сравнению с контролем [188].

Заслуживает внимания нарушение естественных механизмов, регулирующих развитие воспаления, связанных с патологией парасимпатической нервной системы, а именно — с активацией блуждающего нерва [189]. Уже в «преклинической» фазе РА у пациентов наблюдается учащение сердцебиения в покое, что ассоциируется с увеличением риска трансформации болезни в РА [190]. Потенциальный механизм, посредством которого снижение парасимпатической активности может создавать предпосылки к развитию РА, может быть связан с нарушением экспрессии $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на периферических моноцитах. Активация этих рецепторов приводит к подавлению синтеза «провоспалительных» цитокинов CD4⁺ Т-клетками и макрофагами [191, 192]. Согласно предварительным результатам, стимуляция блуждающего нерва приводит к снижению концентрации «провоспалительных» цитокинов (ФНО α , ИЛ1 β и ИЛ6) в сыворотках пациентов с РА, что коррелирует с положительной динамикой индексов активности РА [193].

Клинические перспективы

Известно, что различные неспецифические «болевые» мышечно-скелетные и внесуставные симптомы могут наблюдаться у пациентов в «преклинической» фазе РА [3, 194, 195]. Ретроспективная оценка клинических симптомов у пациентов с ранним РА показала, что до развития артрита у пациентов наблюдаются мигрирующие боли, ощущение жжения, покалывания в суставах (наиболее часто — в кистях), интенсивность которых нарастает по мере приближения к постановке диагноза, сочетающиеся с утренней скованностью [196]. Имеются данные о том, что некоторые особенности симптомокомплекса «артралгии» могут иметь значение для оценки характера прогрессирования процесса в РА. Как уже отмечалось (см. табл. 2), абсолютный риск развития РА у АЦБ-позитивных пациентов без клинических симптомов колеблется от 5,3 до 16%, а при наличии артралгий он составляет 20%. При этом у пациентов, имеющих наряду с АЦБ/РФ артралгии с вовлечением суставов кистей и утреннюю скованность, частота развития РА достигает 60% [197]. Для стратификации пациентов в зависимости от риска

развития РА был разработан «предсказательный алгоритм» (prediction rule) [42, 198–200]. В недавних исследованиях было показано, что артралгии (как единственный

симптом) выявляются лишь у небольшого числа пациентов (7%), обращающихся к ревматологу поликлиники, но у 20% в процессе проспективного наблюдения развивается РА [201]. Установлено, что пациенты с «клинически подозрительной артралгией» (clinically suspect arthralgia), у которых имеются боли в суставах, в отсутствие воспаления имеют высокий риск прогрессирования заболевания в РА. Недавно группа экспертов EULAR разработала клинический алгоритм, позволяющий выделить пациентов с артралгиями, у которых имеется риск развития РА (табл. 4) [202].

Доказано, что раннее назначение БПВП, в первую очередь метотрексата (МТ), более эффективно тормозит прогрессирование РА, чем позднее назначение этих препаратов, — так называемое «окно возможности — window of opportunity» [203–205]. В настоящее время проведены (табл. 5) или планируются (табл. 6) серия исследований, целью которых является предотвращение развития РА у пациентов с НДА или пациентов, имеющих только «кли-

Таблица 4 Характеристика артралгий как фактора риска развития РА (EULAR) [202]

Анамнез	Клиническое обследование
Симптомы поражения (боли) суставов (длительность <1 года)	Невозможность сжать руку в кулак
Поражение пястно-фаланговых суставов	Положительный тест «поперечного сжатия»
Длительность утренней скованности ≥60 мин	
Максимальная выраженность симптомов в ранние утренние часы	
Наличие кровных родственников с РА	

Примечание. ≥3 признаков: чувствительность — 90,2%, специфичность — 74,4%; ≥4 признаков: чувствительность — 70,5%; специфичность — 93,6%.

Таблица 5 Основные клинические исследования, направленные на предотвращение развития РА

Авторы	Тип исследования (n)	Пациенты	Лечение	Исход	Результаты	Выводы
W. Bos и соавт. [206].	РКИ (n=83)	АЦЦП- и/или РФ-позитивная артралгия	Дипроспан (100 мг, в/м) против 100 мг ПЛ вначале и через 6 нед	Соответствие критериям РА (ACR, 1987) в процессе проспективного наблюдения	У 3 из 42 (7,1%) в группе дипроспана против 3 из 41 (7,3%) в группе ПЛ через 26 нед	Дипроспан не предотвращает развитие РА
B. Salem и соавт. [207]	РКИ (n=17)	НДА <12 мес с обострением после введения ГК	Инфликсимаб (3 мг/кг) против ПЛ через 9, 2, 6 и 14 нед	Соответствие критериям РА (ACR, 1987) через 52 нед	У 10 из 10 (100%) против 5 из 7 (71%)	У пациентов с прогностически неблагоприятным течением НДА короткий курс инфликсимаба не предотвращает развитие РА
P. Emery и соавт. [208]	РКИ (n=50)	АЦЦП-позитивный НДА	Абатацепт (10 мг/кг) против ПЛ в течение 6 мес	Соответствие критериям РА (ACR, 1987) через 1 год	12 из 26 (46%) в группе абатацепта против 16 из 24 (67%) в группе ПЛ	Монотерапия абатацептом не предотвращает развитие РА
K. Machold и соавт. [209]	РКИ (n=303)	НДА >1 сустава длительностью <16 нед	Метилпреднизолон 120 мг (в/м) против ПЛ (в/м)	Развитие РА в течение 52 нед	У 69 из 153 (45,1%) против 76 из 150 (50,7%) в группе ПЛ	Метилпреднизолон при раннем НДА замедляет прогрессирование у 1 из 10 пациентов
S. Verstappen и соавт. [210]	РКИ (n=222)	НДА ≥2 суставов длительностью 4–10 нед	Метилпреднизолон (3 инъекции, 80 мг; в/м) против ПЛ — 0, через 1 и 2 нед	Клинический диагноз РА по мнению ревматолога	У 5 из 111 (48,6%) в группе метилпреднизолон против 67 из 111 (60,4%) в группе ПЛ (p=0,145)	Метилпреднизолон при раннем НДА замедляет прогрессирование у 1 из 10 пациентов
H. van Dongen и соавт. [211]	РКИ (n=110)	НДА (критерии РА ACR 1958 г.)	МТ (15 мг/нед п/о в течение года) против ПЛ	Развитие достоверного РА (критерии ACR, 1987)	У АЦЦП-позитивных пациентов лечение МТ снижает частоту развития РА (67% против 93%; p<0,001)	МТ снижает частоту развития РА у АЦЦП-позитивных пациентов
D. Gerlag и соавт. [212]	РКИ (n=81)	Артралгия с высоким риском прогрессирования в РА (РФ- и/или АЦЦП-позитивные; СРБ >3 мг/л, или СОЭ >28 мм/ч, или синовит по данным МРТ либо УЗИ)	Ритуксимаб (1000 мг; в/в) против ПЛ	Развитие РА (критерии ACR/EULAR, 2010) в течение 17 мес	У 16 из 40 (40%) в группе ПЛ (в течение 12 мес) против 14 из 41 (34%) в группе ритуксимаба	Одна инфузия РТМ (1000 мг) замедляет развитие РА (p<0,0001)

Примечание. ГК — глюкокортикоиды, ПЛ — плацебо, в/м — внутримышечно, п/о — перорально.

Таблица 6 Основные клинические исследования, направленные на предотвращение развития РА [219–223]

Исследование	Тип исследования (n)	Группы пациентов	План исследования	Исход
StopRA	РКИ (n=200)	С артралгией и без нее, АЦЦП-позитивные	Гидроксихлорохин (200–400 мг/сут) против ПЛ (1 год)	Предотвращение развития РА в течение последующих 3 лет
TREAT EARLIER	РКИ (n=200)	Клинически подозрительная артралгия и субклинический синовит кистей или стоп (МРТ) независимо от выявления АЦЦП и/или РФ	Метилпреднизолон (120 мг, в/м) 1 раз + МТ против метилпреднизолона (120 мг) 1 раз + ПЛ (1 год)	Частота развития РА (критерии ACR/EULAR, 2010) или НДА (>2 суставов в течение >4 нед)
APIPPRA	РКИ (n=206)	РФ/АЦЦП-позитивная артралгия	Абатацепт (125 мг, в/м) против ПЛ (1 год)	Частота развития РА или клинически выраженного синовита
ARIAA	РКИ (n=98)	РФ/АЦЦП-позитивная артралгия	Абатацепт (125 мг, в/м) против ПЛ (6 лет)	Число больных с положительной динамикой на МРТ синовита и остеита кистей; частота развития РА (критерии ACR/EULAR, 2010)

Примечание. APIPPRA: Arthritis Prevention In the Pre-Clinical Phase of RA with Abatacept; StopRA: Strategy to prevent the onset of Clinically Apparent Rheumatoid Arthritis.

нически подозрительные артралгии». Как видно из табл. 4, лечение ГК, моноклональными антителами к ФНО α (инфликсимаб), блокатором костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт) достоверно не снижает риск развития РА у пациентов с НДА. В связи с этим очень большой интерес представляют материалы исследования PROMPT (Probable Rheumatoid Arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment) [211], посвященного оценке эффективности лечения МТ у пациентов с НДА в отношении снижения риска прогрессирования в РА. В исследование вошли 110 пациентов с артритом, не соответствующим критериям РА (ACR, 1987) [213], которые были рандомизированы на две группы: МТ 15 мг/нед п/о или ПЛ. Через 30 мес и через 5 лет [214] частота развития РА в сравниваемых группах была сходной. Тем не менее в группе, получавшей МТ, отмечено замедление развития РА и снижение скорости прогрессирования деструкции суставов. Более того, у серопозитивных по АЦЦП пациентов, получавших МТ, частота прогрессирования заболевания в достоверный РА была достоверно ниже, чем в группе ПЛ (67% против 93%; $p < 0,001$). Недавно был проведен ретроспективный анализ материалов этого исследования [215], основанный на стратификации пациентов в зависимости от риска прогрессирования раннего артрита в достоверный РА с использованием прогностического правила (prediction rule) Лейден [199]. Оказалось, что в группе высокого риска (n=22) частота развития РА через 5 лет наблюдения у пациентов, получавших МТ, составила 55% (у 6 из 11 пациентов), а в группе ПЛ — у всех пациентов (11 из 11; $p = 0,011$). Кроме того, отмечено достоверное замедление развития РА: в среднем через 22,5 мес в группе МТ и через 3 мес в группе ПЛ ($p < 0,001$), а также частоты «безлекарственной» ремиссии (36% против 0%; $p = 0,027$). Сходные данные получены при анализе пациентов, позитивных по АЦЦП (n=18). Эти материалы свидетельствуют о том, что раннее назначение МТ позволяет предотвратить развитие РА в группе высокого риска прогрессирования заболевания. Можно полагать, что трансформация НДА в РА на фоне лечения МТ может быть связана не столько с недостаточной эффективностью этого препарата, сколько с использованием короткого курса (1 год), применением недостаточно эффективной дозы и таблетированной формы препарата, которая существенно уступает по эффективности подкожной форме МТ [216]. Следует подчеркнуть, что эффективность МТ при РА, в том числе на ранней стадии

заболевания, теоретически очень хорошо обоснована [216] и подтверждена многочисленными данными исследований на модели экспериментального артрита [217].

Совсем недавно были представлены предварительные результаты многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования PRAIRI (Prevention of clinically manifest Rheumatoid Arthritis by B Cell Directed Therapy in the Earliest Phase of the Disease), в которое было включено 82 пациента с артралгиями и положительными результатами АЦБ и РФ, у которых не было клинических проявлений артрита [212]. Больные были рандомизированы на две группы: одна инфузия анти-В-клеточного препарата ритуксимаб (n=41) или ПЛ (n=40). Все пациенты получили премедикацию метилпреднизолоном. Средняя продолжительность проспективного наблюдения составила 29 мес (0–54 мес), в течение которого артрит развился у 30 пациентов. В группе ПЛ артрит имел место у 16 из 60 (40%), в среднем 11,5 мес, а в группе ритуксимаба — у 14 из 41 (34%) в среднем через 16,5 мес ($p < 0,0001$). Предварительные данные свидетельствуют о протективном эффекте лечения гидроксихлорохином в отношении снижения риска развития РА у пациентов с АЦБ-позитивными артралгиями [218].

Таким образом, развитие иммунного ответа против посттрансляционно модифицированных (в первую очередь цитрулинированных) белков является ключевым патогенетическим механизмом развития РА на всех стадиях заболевания. Новые данные, касающиеся роли АЦБ в развитии боли и костной резорбции в отсутствие воспаления, патогенетически обосновывают существование «преклинической» фазы заболевания, характеризующейся артралгиями и гиперпродукцией аутоантител. Эти данные имеют большое значение для разработки новых подходов к профилактике прогрессирования РА в группах риска [219, 220], а следовательно, кардинального улучшения прогноза заболевания.

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 исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Catrina AI, Svensson CI, Malmström V, et al. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2017;13(2):79-86. doi: 10.1038/nrrheum.2016.200
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
3. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LGM, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:638-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200990
4. Mankia K, Emery P. Preclinical rheumatoid arthritis. Progress toward prevention. *Arthritis Rheum*. 2016;68:779-88. doi: 10.1002/art.39603
5. Leandro M. B cells and rheumatoid factors in autoimmunity. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:379-81. doi: 10.1111/1756-185X.12690
6. Dörner T, Jacobi AM, Lipsky PE. B cells in autoimmunity. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:247. doi: 10.1186/ar2780
7. Cantagrel A, Degboe Y. New autoantibodies associated with rheumatoid arthritis recognize posttranslationally modified self-protein. *Joint Bone Spine*. 2016;83:11-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.10.003
8. Aletaha D, Blüml S. Therapeutic implications of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2016 May 17;2(1):e000009. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000
9. Mastrangelo A, Colasanti T, Barbati C, et al. The role of post-translational protein modifications in rheumatological diseases: focus on rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2015;2015:Article ID 712490, 10 p. doi: 10.1155/2015/712490
10. Darrah E, Andrade F. Citrullination, and carbamylation, and malondialdehyde-acetaldehyde! Oh My! Entering the forest of autoantigen modifications in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:604-8. doi: 10.1002/art.38970
11. Trouw LA, Rispens T, Toes REM. Beyond citrullination: other post-translation protein modifications in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Published online: 09 March 2017. doi: 10.1038/nrrheum.2017.15
12. Anzilotti C, Pratesi F, Tommasi C, Migliorini P. Peptidylarginine deiminase 4 and citrullination in health and disease. *Autoimmun Rev*. 2010;9:158-60. doi: 10.1016/j.autrev.2009.06.002
13. Willemze A, Trouw LA, Toes RE, Huizinga TWJ. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:114-52. doi: 10.1038/nrrheum.2011.204
14. Klareskog L, Amara K, Malmström V. Adaptive immunity in rheumatoid arthritis: anticitrulline and other antibodies in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:72-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000016
15. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2007;146:797-808. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008
16. Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Greeden J. A systemic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as test for rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis*. 2011;article ID 815038. doi: 10.4061/2011/815038
17. 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;62:2569-81. doi: 10.1002/art.27584
18. Jilani AA, Mackworth-Young CG. The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis: a systemic literature review and meta-analysis. *Int J Rheumatol*. 2015;Article ID 728610. doi: 10.1155/2015/728610
19. Kuller LH, Mackey RH, Walitt BT, et al. Determinants of mortality among postmenopausal women in the Women's health initiative who report rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:497-507. doi: 10.1002/art.38268
20. Humphreys J, van Nies JAB, Chipping J, et al. Rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity, but not level, are associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from two large independent cohort. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:483. doi: 10.1186/s13075-014-0483-3
21. Sakkas LI, Bogdanos DP, Katsiari C, Platsoucas CD. Anti-citrullinated peptide as autoantigen in rheumatoid arthritis – relevance to treatment. *Autoimmune Rev*. 2014;13:1114-20. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.012
22. Malmström V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(2):79-86. doi: 10.1038/nrrheum.2016.200
23. Yarwood A, Huizinga TWJ, Worthington J. The genetics of rheumatoid arthritis: risk and protection in different stages of the evolution of RA. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):199-209. doi: 10.1093/rheumatology/keu323
24. Ioan-Facsinay A, El-Bannoudi H, Scherer H.U, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are a collection of anti-citrullinated protein antibodies and contain overlapping and non-overlapping reactivities. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:188-93. doi: 10.1136/ard.2010.131102
25. Uysal H, Bockermann R, Nandakumar KS, et al. Structure and pathogenicity of antibodies specific for citrullinated collagen type II in experimental arthritis. *J Exp Med*. 2009;206:449-62. doi: 10.1084/jem.20081862
26. Amara K, Steen J, Murray F, et al. Monoclonal IgG antibodies generated from joint-derived B cells of RA patients have a strong bias toward citrullinated autoantigen recognition. *J Exp Med*. 2013;210:445-55. doi: 10.1084/jem.20121486
27. Aho K, Heliovaara M, Maatela J, et al. Rheumatoid factors antedating clinical rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1991;18:1282-4.
28. Aho K, Palosuo T, Heliovaara M, et al. Antifilaggrin antibodies within «normal» range predict rheumatoid arthritis in a linear fashion. *J Rheumatol*. 2000;27:2743-6.
29. Aho K, von Essen R, Kurki P, et al. Antikeratin antibody and antiperinuclear factor as markers for subclinical rheumatoid disease process. *J Rheumatol*. 1993;20:1278-81.
30. Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. The incidence of rheumatoid arthritis is predicted by rheumatoid factor titer in a longitudinal population study. *Arthritis Rheum*. 1988;31:1239-44. doi: 10.1002/art.1780311004
31. Silman AJ, Hennessy E, Ollier B. Incidence of rheumatoid arthritis in a genetically predisposed population. *Br J Rheumatol*. 1992;31:365-8. doi: 10.1093/rheumatology/31.6.365
32. Majka DS, Deane KD, Parrish LA, et al. Duration of preclinical rheumatoid arthritis-related autoantibody positivity increases in subjects with older age at time of disease diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:801-7. doi: 10.1136/ard.2007.076679
33. Chibnik LB, Mandl LA, Costenbader KH, et al. Comparison of threshold cutpoints and continuous measures of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting future rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36:706-11. doi: 10.3899/jrheum.080895
34. Jorgensen KT, Wiik A, Pedersen M, et al. Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in premonitory and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:860-6. doi: 10.1136/ard.2007.073825
35. Rantapää-Dahlqvist S, Boman K, Tarkowski A, Hallmans G. Up regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression in anti-citrulline antibody and immunoglobulin M rheumatoid factor positive subjects precedes onset of inflammatory response and development of overt rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:121-3. doi: 10.1136/ard.2006.057331

36. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Simultaneous development of acute phase response and autoantibodies in preclinical rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:535-7. doi: 10.1136/ard.2005.040659
37. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2741-9. doi: 10.1002/art.11223
38. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004;50:380-6. doi: 10.1002/art.20018 9
39. Koppejan H, Trouw LA, Sokolove J, et al. Role of anti-carbamylated protein antibodies compared to anti-citrullinated protein antibodies in indigenous North Americans with rheumatoid arthritis, their first-degree relatives, and healthy controls. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2016;68:2090-8. doi: 10.1002/art.39664
40. Brink M, Hansson M, Mathsson L, et al. Multiplex analyses of antibodies against citrullinated peptides in individuals prior to development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:899-910. doi: 10.1002/art.37835
41. Nam JL, Hunt L, Hensor EM, Emery P. Enriching case selection for imminent RA: the use of anti-CCP antibodies in individuals with new non-specific musculoskeletal symptoms – a cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug;75(8):1452-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207871
42. Rakieh C, Nam JL, Hunt L, et al. Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with non-specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep;74(9):1659-66. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205227
43. Steenbergen HW, Mangnus L, Reijnen M, et al. Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected sub-clinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Oct;75(10):1824-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208138
44. Van Zanten A, Arends S, Roozendaal C, et al. Presence of anticitrullinated protein antibodies in a large population-based cohort from the Netherlands. *Ann Rheum Dis.* 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209991
45. Hensvold AH, Frisell T, Magnusson PKE, et al. How well do ACPA discrimination and predict RA in the general population: a study based on 125090 population-representative Swedish twins. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:119-25. doi: 10.1036/annrheumdis-2015-208980
46. Ten Brinck RM, van Steenbergen HW, Verheul MK, et al. The prognostic value of different auto-antibodies for arthritis development in patients with clinically suspect arthralgia. Presented at: ACR/ARHP Annual Meeting; November 11-16, 2016; Washington D.C. Abstract #1035.
47. Terao C, Ohmura K, Ikari K, et al. Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese adult population. *Arthritis Care Res.* 2014;66:1818-27. doi: 10.1002/acr.22385
48. Hensvold AH, Magnusson PK, Joshua V, et al. Environmental and genetic factors in the development of anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) and ACPA-positive rheumatoid arthritis: an epidemiological investigation in twins. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:375-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203947
49. Rönnelid J, Wick MC, Lampa J, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1744-9. doi: 10.1136/ard.2004.033571
50. Cornaby C, Gibbons L, Mayhew V, et al. B cell epitope spreading: mechanism and contribution to autoimmune diseases. *Immunol Lett.* 2015;163:56-68. doi: 10.1016/j.imlet.2014.11.001
51. Van de Stadt LA, de Koning MHMT, van de Stadt RJ, et al. Development of the anti-citrullinated protein antibody repertoire prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3226-33. doi: 10.1002/art.30537
52. Van de Stadt LA, van der Horst AR, de Koning MHMT, et al. The extent of the anti-citrullinated protein antibody repertoire is associated with arthritis development in patients with seropositive arthralgia. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:128-33. doi: 10.1136/ard.2010.132662
53. Suwannalai P, van de Stadt LA, Radner H, et al. Avidity maturation of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1323-8. doi: 10.1002/art.33489
54. Van der Woude D, Rantapaa-Dahlqvist S, Ioan-Facsinay A, et al. Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1554-61. doi: 10.1136/ard.2009.124537
55. Willemze A, Shi J, Mulder M, et al. The concentration of anti-citrullinated protein antibodies in serum and synovial fluid in relation to total immunoglobulin concentrations. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1059-63. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202747
56. Ioan-Facsinay A, Willemze A, Robinson DB, et al. Marked differences in fine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3000-8. doi: 10.1002/art.23763
57. Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, et al. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R13. doi: 10.1186/ar3237
58. Van der Woude D, Syversen SW, van der Voort EI, et al. The ACPA isotype profile reflects long-term radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1110-6. doi: 10.1136/ard.2009.116384
59. Goulabchand R, Vincent T, Batteux F, et al. Impact of autoantibody glycosylation in autoimmune disease. *Autoimmune Rev.* 2014;13:742-50. doi: 10.1016/j.autrev.2014.02.005
60. Scherer HU, Wang J, Toes RE, et al. Immunoglobulin 1 (IgG1) Fc-glycosylation profiling of anti-citrullinated peptide antibodies from human serum. *Proteomics Clin Appl.* 2009;3:106-15. doi: 10.1002/prca.200800098
61. Scherer HU, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, et al. Glycan profiling of anti-citrullinated protein antibodies isolated from human serum and synovial fluid. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1620-9. doi: 10.1002/art.27414
62. Rombouts Y, Ewing E, van de Stadt LA, et al. Anti-citrullinated protein antibodies acquire a pro-inflammatory Fc glycosylation phenotype prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:234-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203565
63. Arnold JN, Wormald MR, Sim RB, et al. The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Ann Rev Immunol.* 2007;25:21-50. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141702
64. Stadlmann J, Pabst M, Altmann F. Analytical and functional aspects of antibody sialylation. *J Clin Immunol.* 2010;30:15-9. doi: 10.1007/s10875-010-9409-2
65. Koning F, Thomas R, Rossjohn J, Toes RE. Coeliac disease and rheumatoid arthritis: similar mechanisms, different antigens. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:450-61. doi: 10.1038/nrrheum.2015.59
66. Clavel C, Nogueira L, Laurent L, et al. Induction of macrophage secretion of tumor necrosis factor alpha through Fc gamma receptor IIa engagement by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins complexed with fibrinogen. *Arthritis Rheum.* 2008;58:678-88. doi: 10.1002/art.23284
67. Sokolove J, Zhao X, Chandra PE, Robinson WH. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fc gamma receptor. *Arthritis Rheum.* 2011;63:53-62. doi: 10.1002/art.30081

68. Sohn DH, Rhodes C, Onuma K, et al. Local joint inflammation and histone citrullination in a murine model of the transition from preclinical autoimmunity to inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2015;67:2877-87. doi: 10.1002/art.39283
69. Zhu W, Li X, Fang S, et al. Anti-citrullinated protein antibodies induce macrophage subset disequilibrium in RA patients. *Inflammation.* 2015;38:2067-75. doi: 10.1007/s10753-015-0188-z
70. Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, et al. Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:813-21. doi: 10.1002/art.38307
71. Laurent L, Anquetil F, Clavel C, et al. IgM rheumatoid factor amplifies the inflammatory response of macrophages induced by the rheumatoid arthritis-specific immune complexes containing anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1425-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204543
72. Anquetil F, Clavel C, Offer G, et al. IgM and IgA rheumatoid factors purified from rheumatoid arthritis sera boost the Fc receptor- and complement-dependent effector functions of the disease-specific anticitrullinated protein autoantibodies. *J Immunol.* 2015;194:3664-74. doi: 10.4049/jimmunol.1402334
73. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2013;5:178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580
74. Sur Chowdhury C, Giaglis S, Walker UA, et al. Enhanced neutrophil extracellular trap generation in rheumatoid arthritis: analysis of underlying signal transduction pathways and potential diagnostic utility. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R122. doi: 10.1186/ar4579
75. Trouw LA, Haisma EM, Levarht EW, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies from rheumatoid arthritis patients activate complement via both the classical and alternative pathways. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1923-31. doi: 10.1002/art.24622
76. Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest.* 2012;122:1791-802. doi: 10.1172/JCI60975
77. Krishnamurthy A, Joshua V, Haj Hensvold A, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:721-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208093
78. Wigerblad G, Bas DB, Fernandes-Cerqueira C, et al. Autoantibodies to citrullinated proteins induce joint pain independent of inflammation via a chemokine-dependent mechanism. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:730-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208094
79. Suurmond J, Rivellese F, Dorjee AL, et al. Toll-like receptor triggering augments activation of human mast cells by anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1915-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205562
80. Habets KL, Trouw LA, Levarht EW, et al. Anti-citrullinated protein antibodies contribute to platelet activation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:209. doi: 10.1186/s13075-015-0665-7
81. Kuhn KA, Kulik L, Tomooka B, et al. Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. *J Clin Invest.* 2006;116:961-73. doi: 10.1172/JCI25422
82. Ho PP, Lee LY, Zhao X, et al. Autoimmunity against fibrinogen mediates inflammatory arthritis in mice. *J Immunol.* 2010;184:379-90. doi: 10.4049/jimmunol.0901639
83. Dwivedi N, Radic M. Citrullination of autoantigens implicated in NETosis in the induction of autoimmunity. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:483-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203844
84. Harre U, Lang SC, Pfeifle R, et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. *Nat Commun.* 2015. doi: 10.1038/ncomms7651
85. Kleyer A, Finsel S, Rech J, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:854-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202958
86. Bugatt S, Bogliolo L, Vitolo B, et al. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:226. doi: 10.1186/s13075-016-1116-9
87. Titcombe PJ, Amara K, Barsness LO, et al. Citrullinated self antigen-specific blood B cells carry cross reactive immunoglobulins with effector potential. *Ann Rheum Dis.* 2016;75 Suppl 1:A28-A29. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209124.68
88. Zhang ZJ, Cao DL, Zhang X, et al. Chemokine contribution to neuropathic pain: respective induction of CXCL1 and CXCR2 in spinal cord astrocytes and neurons. *Pain.* 2013;154:2185-97. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.002
89. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(7):415-29. doi: 10.1038/nrrheum.2015.53
90. Pfeifle R, Rothe T, Ipseiz N, et al. Regulation of autoantibody activity by the IL-23-TH17 axis determines the onset of autoimmune disease. *Nat Immunol.* 2017;18:104-13. doi: 10.1038/ni.3579
91. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68-86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: a focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(1):68-86. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
92. Fasching P, Stradner M, Graninger W, et al. Therapeutic potential of targeting the Th17/Treg axis in autoimmune disorders. *Molecules.* 2017;22(1):134. doi: 10.3390/molecules22010134
93. Ajeganova S, van Steenbergen HW, Verheul MK, et al. The association between anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies and radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a study exploring replication and the added value to ACPA and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):112-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208870
94. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EWN, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present in arthralgia patients and predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:911-5. doi: 10.1002/art.37830
95. Harris ML, Darrah E, Lam GK, et al. Association of autoimmunity to peptidyl arginine deiminase type 4 with genotype and disease severity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):1958-67. doi: 10.1002/art.23596
96. Kolfenbach JR, Deane KD, Derber LA, et al. Autoimmunity to peptidyl arginine deiminase type 4 precedes clinical onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2633-9. doi: 10.1002/art.27570
97. Gan RW, Trouw LA, Shi J, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present prior to rheumatoid arthritis and are associated with its future diagnosis. *J Rheumatol.* 2015;42:572-9. doi: 10.3899/jrheum.140767
98. Kokkonen H, Soderstrom I, Rocklov J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:383-91. doi: 10.1002/art.27186
99. Deane KD, O'Donnell CI, Hueber W, et al. The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3161-72. doi: 10.1002/art.27638
100. Hughes-Austin JM, Deane KD, Derber LA, et al. Multiple cytokines and chemokines are associated with rheumatoid arthritis-related autoimmunity in first-degree relatives without rheumatoid arthritis: Studies of the Aetiology of Rheumatoid Arthritis (SERA). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):901-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201505

101. Barra L, Summers K, Bell D, Cairns E. Serum Cytokine Profile of Unaffected First-degree Relatives of Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2014;4 (2):280-5. doi: 10.3899/jrheum.130539
102. Chalan P, Bijzet J, van den Berg A, et al. Analysis of serum immune markers in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis and in high-risk seropositive arthralgia patients. *Sci Rep*. 2016;6:26021. doi: 10.1038/srep26021
103. Masi AT, Rehman AA, Elmore KB, Aldag JC. Serum acute phase protein and inflammatory cytokine network correlations: comparison of a pre-rheumatoid arthritis and non-rheumatoid arthritis community cohort. *J Innate Immun*. 2013;5:100-13. doi: 10.1159/000345700
104. Maksymowych WP, Naides SJ, Bykerk V, et al. Serum 14-3-3eta is a novel marker that complements current serological measurements to enhance detection of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2104-13. doi: 10.3899/jrheum.131446
105. Van Heusden GP. 14-3-3 proteins: regulators of numerous eukaryotic proteins. *JUBMB Life*. 2005;57(9):623-9. doi: 10.1080/15216540500252666
106. Hitchon CA, Smolik I, Meng X, et al. Serum 14-3-3eta are elevated in indigenous North Americans with rheumatoid arthritis and may predict imminent synovitis in their in at-risk first degree relatives. *Arthritis Rheum*. 2015;67(10).
107. Van Beers-Tas MH, Marotta A, Boers M, et al. A prospective cohort study of 14-3-3 η in ACPA and/or RF-positive patients with arthralgia. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:76. doi: 10.1186/s13075-016-0975-4
108. Issa SF, Duer A, Ostergaard M, et al. Increased galectin-3 may serve as a serologic signature of pre-rheumatoid arthritis while markers of synovitis and cartilage do not differ between early undifferentiated arthritis subsets. *Arthritis Res Ther*. 2017;26;19(1):80. doi: 10.1186/s13075-017-1282-4
109. Tan YC, Kongpachith S, Blum LK, et al. Barcode-enabled sequencing of plasmablast antibody repertoires in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:2706-15. doi: 10.1002/art.38754
110. Li S, Yu Y, Yue Y, et al. Autoantibodies from single circulating plasmablasts react with citrullinated antigens and Porphyromonas gingivalis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:614-26. doi: 10.1002/art.39455
111. Corsiero E, Bombardieri M, Carlotti E, et al. Single cell cloning and recombinant monoclonal antibodies generation from RA synovial B cells reveal frequent targeting of citrullinated histones of NETs. *Ann Rheum Dis*. 2015;75:1866-75. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208356
112. Kerkman PF, Kempers AC, van der Voort EI, et al. Synovial fluid mononuclear cells provide an environment for long-term survival of antibody-secreting cells and promote the spontaneous production of anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2201-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208554
113. De Hair MJH, van de Sande MGH, Ramwadhoebe TH, et al. Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Hoboken, NJ)*. 2014;66:513-22. doi: 10.1002/art.38273
114. Van Baarsen LGM, de Hair MJH, Ramwadhoebe TH, et al. The cellular composition of lymph nodes in the earliest phase of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1420-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202990
115. Ramwadhoebe TH, Hahnlein J, Maijer KI, et al. Lymph node biopsy analysis reveals an altered immunoregulatory balance already during the at-risk phase of autoantibody positive rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2016;46:2812-21. doi: 10.1002/eji.201646393
116. Ramwadhoebe TH, Hahnlein J, van Kuijk BJ, et al. Human lymph-node CD8(+) T cells display an altered phenotype during systemic autoimmunity. *Clin Transl Immunol*. 2016;5:e67. doi: 10.1038/cti.2016.8
117. Lübberts J, van Beers-Tas MH, Vosslander S, et al. Changes in peripheral blood lymphocyte subsets during arthritis development in arthralgia patients. *Arthritis Res Ther*. 2016 Sep 14;18(1):205. doi: 10.1186/s13075-016-1102-2
118. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:36-49. doi: 10.1038/nri3581
119. Van Baarsen LG, Bos WH, Rustenburg F, et al. Gene expression profiling in autoantibody-positive patients with arthralgia predicts development of arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:694-704. doi: 10.1002/art.27294
120. Lubbers J, Vosslander S, van de Stadt LA, et al. B cell signature contributes to the prediction of RA development in patients with arthralgia. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1786-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207324
121. Lubbers J, Brink M, van de Stadt LA, et al. The type I IFN signature as a biomarker of preclinical rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:776-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202753
122. Castaneda-Delgado JE, Bastian-Hernandez Y, Macias-Segura N, et al. Type I interferon gene response is increased in early and established rheumatoid arthritis and correlates with autoantibody production. *Front Immunol*. 2017;8:285. doi: 10.3389/fimmu.2017.00285
123. Hunt L, Hensor EM, Nam J, et al. T cell subsets: an immunological biomarker to predict progression to clinical arthritis in ACPA-positive individuals. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1884-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207991
124. Chalan P, Bijzet J, Kroesen B-J, et al. Altered natural killer cell subsets in seropositive arthralgia and early rheumatoid arthritis are associated with autoantibody status. *J Rheumatol*. 2016;43(6):1008-16. doi: 10.3899/jrheum.150644
125. Rodriguez-Carrio J, Hahnlein JS, Ramwadhoebe TH, et al. Brief report: altered innate lymphoid cell subsets in human lymph node biopsy specimens obtained during the at-risk and earliest phases of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Hoboken, NJ)*. 2017;69:70-6. doi:10.1002/art.39811
126. Shikhagaie MM, Germar K, Bal SM, et al. Innate lymphoid cells in autoimmunity: emerging regulators in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(3):164-73. doi: 10.1038/nrrheum.2016.218
127. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren A-K, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1488-92. doi: 10.1136/ard.2007.075192
128. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:835-41. doi: 10.1136/ard.62.9.835
129. Lugli EB, Correia RESM, Fischer R, et al. Expression of citrulline and homocitrulline residues in the lungs of non-smokers and smokers: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:9. doi: 10.1186/s13075-015-0520-x
130. Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum*. 2012;64:1756-61. doi: 10.1002/art.34344
131. Willis VC, Demoruelle MK, Derber LA, et al. Sputum autoantibodies in patients with established rheumatoid arthritis and subjects at risk of future clinically apparent disease. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2545-54. doi: 10.1002/art.38066. doi: 10.1002/art.38066
132. Janssen KMJ, de Smit MJ, Brouwer E, et al. Rheumatoid arthritis-associated autoantibodies in non-rheumatoid arthritis patients with mucosal inflammation: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:174. doi: 10.1186/s13075-015-0690-6
133. Reynisdottir G, Olsen H, Joshua V, et al. Signs of immune activation and local inflammation are present in the bronchial tissue of patients with untreated early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1722-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208216

134. Ytterberg AJ, Joshua V, Reynisdottir G, et al. Shared immunological targets in the lungs and joints of patients with rheumatoid arthritis: identification and validation. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1772-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204912
135. Kinslow JD, Blum LK, Deane KD, et al. IgA plasmablasts are elevated in subjects at risk for future rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:2372-83. doi: 10.1002/art.39771
136. Roos K, Martinsson K, Ziegelsch M, et al. Circulating secretory IgA antibodies against cyclic citrullinated peptides in early rheumatoid arthritis associate with inflammatory activity and smoking. *Arthritis Res Ther*. 2016;23:18(1):119. doi: 10.1186/s13075-016-1014-1
137. Bas S, Genevay S, Meyer O, Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2003;42:677-80. doi: 10.1093/rheumatology/keg184
138. Svärd A, Skogh T, Alfredsson L, et al. Associations with smoking and shared epitope differ between IgA- and IgG-class antibodies to cyclic citrullinated peptides in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:2032-7. doi: 10.1002/art.39170
139. Watkin LB, Jessen B, Wisniewski W, et al. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis. *Nat Genet*. 2015;47:654-60. doi: 10.1038/ng.3279
140. Nesse W, Dijkstra PU, Abbas F, et al. Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: a cross-sectional study. *J Periodontol*. 2010;81:1622-8. doi: 10.1902/jop.2010.100058
141. Dissick A, Redman RS, Jones M, et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol*. 2010;81:223-30. doi: 10.1902/jop.2009.090309
142. De Smit M, Westra J, Vissink A, et al. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R222. doi: 10.1186/ar4061
143. Nesse W, Westra J, van der Wal JE, et al. The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins which may play a role in ACPA (anti-citrullinated protein antibody) formation. *J Clin Periodontol*. 2012;39:599-607. doi: 10.1111/j.1600-051X.2012.01885.x
144. Harvey GP, Fitzsimmons TR, Dhamarpatni AASSK, et al. Expression of peptidylarginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva. *J Periodontol Res*. 2013;48:252-61. doi: 10.1111/jre.12002
145. Wègner N, Wait R, Sroka A, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2662-72. doi: 10.1002/art.27552
146. Wègner N, Lundberg K, Kinloch A, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010; 233:34-54. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00850.x
147. Mikuls TR, Thiele GM, Deane KD, et al. *Porphyromonas gingivalis* and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3522-30. doi: 10.1002/art.34595
148. Bello-Gualtero JM, Lafaurie GI, Hoyos LX, et al. Periodontal disease in individuals with a genetic risk of developing arthritis and early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *J Periodontol*. 2016;87:346-56. doi: 10.1902/jop.2015.150455
149. Quirke A-M, Lugli EB, Wègner N, et al. Heightened immune response to autocitrullinated *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:263-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202726
150. Fisher BA, Cartwright AJ, Quirke A-M, et al. Smoking, *Porphyromonas gingivalis* and the immune response to citrullinated autoantigens before the clinical onset of rheumatoid arthritis in a Southern European nested case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:331. doi: 10.1186/s12891-015-0792-y
151. Eriksson K, Nise L, Kats A, et al. Prevalence of periodontitis in patients with established rheumatoid arthritis: a Swedish population based case-control study. *PLoS ONE*. 2016;11:e0155956. doi: 10.1371/journal.pone.0155956
152. Kharlamova N, Jiang X, Sherina N, et al. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* indicate interaction between oral infection, smoking, and risk genes in rheumatoid arthritis etiology. *Arthritis Rheum*. 2016;68:604-13. doi: 10.1002/art.39491
153. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2016;8(369):369ra176. doi: 10.1126/scitranslmed.aaj1921
154. Ling S, Cline EN, Haug TS, et al. Citrullinated calreticulin potentiates rheumatoid arthritis shared epitope signaling. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):618-26. doi: 10.1002/art.37814
155. Chen B, Sun L, Zhang X. Integration of microbiome and epigenome to decipher the pathogenesis of autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2017. pii: S0896-8411(17)30178-6. doi: 10.1016/j.jaut.2017.03.009
156. Diamanti AP, Manuela Rosado M, Lagana B, D'Amelio R. Microbiota and chronic inflammatory arthritis: an interwoven link. *J Transl Med*. 2016;14(1):233. doi: 10.1186/s12967-016-0989-3
157. Wu X, He B, Liu J, et al. Molecular insight into gut microbiota and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):431. doi: 10.3390/ijms17030431
158. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Microbiome in inflammatory arthritis and human rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2016;68(1):35-45. doi: 10.1002/art.39259
159. Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013;2:e01202. doi: 10.7554/eLife.01202
160. Pianta A, Arvikar S, Strle K, et al. Evidence for immune relevance of *Prevotella copri*, a gut microbe, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Hoboken, NJ)*. 2016. doi: 10.1002/art.40003
161. Zhang X, Zhang D, Jia H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015;21:895-905. doi: 10.1038/nm.3914
162. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):30-7. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<30::aid-anr5>3.0.co;2-b
163. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30:1205-13. doi: 10.1002/art.1780301102
164. Huizinga TWJ, Amos CI, van der Helm-van Mil AHM, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3433-8. doi: 10.1002/art.21385
165. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012;44:291-6. doi: 10.1038/ng.1076
166. Scally SW, Petersen J, Law SC, et al. A molecular basis for the association of the HLA-DRB1 locus, citrullination, and rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 2013;210:2569-82. doi: 10.1084/jem.20131241
167. De Almeida DE, Ling S, Holoshitz J. New insights into the functional role of the rheumatoid arthritis shared epitope. *FEBS Lett*. 2011;585(23):3619-26. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.035
168. Bos WH, Ursin J, de Vries N, et al. The role of the shared epitope in arthralgia with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP), and its effect on anti-CCP levels. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1347-50. doi: 10.1136/ard.2008.089953
169. Tracy A, Buckley CD, Raza K. Pre-symptomatic autoimmunity in rheumatoid arthritis: when does the disease start? *Semin Immunopathol*. 2017 Mar 23. doi: 10.1007/s00281-017-0620-6

170. Snir O, Rieck M, Gebe JA, et al. Identification and functional characterization of T cells reactive to citrullinated vimentin in HLA-DRB1*0401-positive humanized mice and rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2873-83. doi: 10.1002/art.30445
171. James EA, Rieck M, Pieper J, et al. Citrulline-specific Th1 cells are increased in rheumatoid arthritis and their frequency is influenced by disease duration and therapy. *Arthritis Rheum.* 2014;66:1712-22. doi: 10.1002/art.38637
172. Padyukov L, Silva C, Stolt P, et al. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3085-92. doi: 10.1002/art.20553
173. Pedersen M, Jacobsen S, Garred P, et al. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1446-53. doi: 10.1002/art.22597
174. Fisher BA, Bang S-Y, Chowdhury M, et al. Smoking, the HLA-DRB1 shared epitope and ACPA fine-specificity in Koreans with rheumatoid arthritis: evidence for more than one pathogenic pathway linking smoking to disease. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:741-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202535
175. Lee H-S, Irigoyen P, Kern M, et al. Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1745-53. doi: 10.1002/art.22703
176. Van Heemst J, Hensvold AH, Jiang X, et al. Protective effect of HLA-DRB1*13 alleles during specific phases in the development of ACPA-positive RA. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1891-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207802
177. Van Heemst J, Jansen DTSL, Polydorides S, et al. Crossreactivity to vinculin and microbes provides a molecular basis for HLA-based protection against rheumatoid arthritis. *Nat Commun.* 2015;6:6681. doi: 10.1038/ncomms7681
178. Diogo D, Okada Y, Plenge RM. Genome-wide association studies to advance our understanding of critical cell types and pathways in rheumatoid arthritis: recent findings and challenges. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(1):85-92. doi: 10.1097/bor.0000000000000012
179. Salmond RJ, Brownlie RJ, Morrison VL, Zamoyska R. The tyrosine phosphatase PTPN22 discriminates weak self peptides from strong agonist TCR signals. *Nat Immunol.* 2014;15:875-83. doi: 10.1038/ni.2958
180. Menard L, Saadoun D, Isnardi I, et al. The PTPN22 allele encoding an R620W variant interferes with the removal of developing autoreactive B cells in humans. *J Clin Invest.* 2011;121:3635-44. doi: 10.1172/JCI45790
181. Chang HH, Liu GY, Dwivedi N, et al. A molecular signature of preclinical rheumatoid arthritis triggered by dysregulated PTPN22. *JCI Insight.* 2016;1(17):e90045. doi: 10.1172/jci.insight.90045
182. Kallberg H, Padyukov L, Plenge RM, et al. Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis study group. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2007;80:867-75. doi: 10.1086/516736
183. Yang Z, Shen Y, Oishi H, et al. Restoring oxidant signaling suppresses proarthritogenic T cell effector functions in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2016;8:331ra38. doi: 10.1126/sci-translmed.aad7151
184. Di Giuseppe D, Crippa A, Orsini N, Wolk A. Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:446. doi: 10.1186/s13075-014-0446-8
185. Gan RW, Demoruelle MK, Deane KD, et al. Omega-3 fatty acids are associated with a lower prevalence of autoantibodies in shared epitope-positive subjects at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:147-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209154
186. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain.* 2007;129:210-23. doi: 10.1016/j.pain.2007.01.020
187. Mas E, Croft KD, Zahra P, et al. Resolvins D1, D2, and other mediators of self-limited resolution of inflammation in human blood following n-3 fatty acid supplementation. *Clin Chem.* 2012;58:1476-84. doi: 10.1373/clinchem.2012.190199
188. Arnardottir HH, Dalli J, Norling LV, et al. Resolvin D3 is dysregulated in arthritis and reduces arthritic inflammation. *J Immunol.* 2016;197:2362-8. doi: 10.4049/jimmunol.1502268
189. McAllen RM, Cook AD, Khiew HW, et al. The interface between cholinergic pathways and the immune system and its relevance to arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:87. doi: 10.1186/s13075-015-0597-2
190. Koopman FA, Tang MW, Vermeij J, et al. Autonomic dysfunction precedes development of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *EBioMedicine.* 2016;6:231-7. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.02.029
191. Liu Z, Han B, Li P, et al. Activation of alpha7nAChR by nicotine reduced the Th17 response in CD4(+)T lymphocytes. *Immunol Investig.* 2014;43:667-74. doi: 10.3109/08820139.2014.914532
192. Baez-Pagan CA, Delgado-Velez M, Lasalde-Dominicci JA. Activation of the macrophage alpha7 nicotinic acetylcholine receptor and control of inflammation. *J NeuroImmune Pharmacol.* 2015;10:468-76. doi: 10.1007/s11481-015-9601-5
193. Koopman FA, Chavan SS, Miljko S, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113:8284-9. doi: 10.1073/pnas.1605635113
194. Van Steenberg HW, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Review: the preclinical phase of rheumatoid arthritis: what is acknowledged and what needs to be assessed? *Arthritis Rheum.* 2013;65:2219-32. doi: 10.1002/art.38013
195. Raza K, Gerlag DM. Preclinical inflammatory rheumatic diseases: an overview and relevant nomenclature. *Rheum Dis Clin N Am.* 2014;40:569-80. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.001
196. Stack RJ, van Tuyl LH, Sloots M, et al. Symptom complexes in patients with seropositive arthralgia and in patients newly diagnosed with rheumatoid arthritis: a qualitative exploration of symptom development. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(9):1646-53. doi: 10.1093/rheumatology/keu159
197. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:490-4. doi: 10.1136/ard.2008.105759
198. Van de Stadt LA, Witte BI, Bos WH, van Schaardenburg D. A prediction rule for the development of arthritis in seropositive arthralgia patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1920-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202127
199. Van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, et al. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum.* 2007;56:433-40. doi: 10.1002/art.22380
200. De Rooy DP, van der Linden MP, Knevel R, et al. Predicting arthritis outcomes — what can be learned from the Leiden Early Arthritis Clinic? *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:93-100. doi: 10.1093/rheumatology/keq230
201. Van Steenberg HW, van Nies JA, Huizinga TW, et al. Characterising arthralgia in the preclinical phase of rheumatoid arthritis using MRI. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:122-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205522
202. Van Steenberg HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJJ. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):491-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209846
203. Van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3537-46. doi: 10.1002/art.2769

204. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, et al. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2006;55:864-72. doi: 10.1002/art.22353
205. Van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:861-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203130
206. Bos WH, Dijkmans BA, Boers M, et al. Effect of dexamethasone on autoantibody levels and arthritis development in patients with arthralgia: a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:571-4. doi: 10.1136/ard.2008.105767
207. Saleem B, Mackie S, Quinn M, et al. Does the use of tumour necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1178-80. doi: 10.1136/ard.2007.084269
208. Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis.* 2010;69:510-6. doi: 10.1136/ard.2009.119016
209. Machold KP, Landewe R, Smolen JS, et al. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:495-502. doi: 10.1136/ard.2009.122473
210. Verstappen SM, McCoy MJ, Roberts C, et al. Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:503-9. doi: 10.1136/ard.2009.119149
211. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1424-32. doi: 10.1002/art.22525
212. Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, et al. A Single Infusion of Rituximab Delays the Onset of Arthritis in Subjects at High Risk of Developing RA [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2016;68 Suppl 10. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/a-single-infusion-of-rituximab-delays-the-onset-of-arthritis-in-subjects-at-high-risk-of-developing-ra/>. Accessed May 20, 2017.
213. Arnett FC, Edworthy 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
214. Van Aken J, Heimans L, Gillet-van Dongen H, et al. Five-year outcomes of probable rheumatoid arthritis treated with methotrexate or placebo during the first year (the PROMPT study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):396-400. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202967
215. Burgers LE, Allaart CF, Huizinga TWJ, et al. Brief Report: Clinical Trials Aiming to Prevent Rheumatoid Arthritis Cannot Detect Prevention Without Adequate Risk Stratification: A Trial of Methotrexate Versus Placebo in Undifferentiated Arthritis as an Example. *Arthritis Rheum.* 2017;69(5):926-31. doi: 10.1002/art.40062
216. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis — 2015: new facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(4):421-33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
217. Dekkers JS, Schoones JW, Huizinga TW, et al. Possibilities for preventive treatment in rheumatoid arthritis? Lessons from experimental animal models of arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):458-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209830
218. Kohler L, Kirchoff T, Jablonka A, et al. Incidence of rheumatoid arthritis onset in patients with arthralgia and anti-citrullinated peptide antibody positivity; pilot study on effectiveness of hydroxychloroquine treatment. *Rheumatology (Sunnyvale).* 2016;6:2. doi: 10.4172/2161-1149.1000196
219. Gerlag DM, Norris JM, Tak PP. Towards prevention of autoantibody-positive rheumatoid arthritis: from lifestyle modification to preventive treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(4):607-14. doi: 10.1093/rheumatology/kev347
220. Deane KD, Striebich CC, Holers VM. Editorial: Prevention of Rheumatoid Arthritis: Now Is the Time, but How to Proceed? *Arthritis Rheum.* 2017;69:873-7. doi: 10.1002/art.40061
221. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, sponsor. Strategy for the prevention of onset of clinically-apparent rheumatoid arthritis (StopRA). ClinicalTrials.gov identifier: NCT02603146; 2015.
222. Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, sponsor. Arthritis prevention in the pre-clinical phase of RA with abatacept. ISRCTN 46017566; 2014.
223. Academic Medical Center, Division of Clinical Immunology and Rheumatology, sponsor. Prevention of clinically manifest rheumatoid arthritis by B cell directed therapy in the earliest phase of the disease (PRAIRI). NTR 2442; 2010.

Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные)

Авдеева А.С.¹, Кусевич Д.А.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2



Авдеева А.С. – научный сотрудник лаборатории стандартизации терапии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Кусевич Д.А. – аспирант 1-го года кафедры ревматологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева;
9056249400@mail.ru

Contact:
 Anastasia Avdeeva;
9056249400@mail.ru

Поступила 23.05.17

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее частым и тяжелым хроническим воспалительным заболеванием суставов, приводящим к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов. В ряде работ продемонстрировано, что краткосрочный и долгосрочный прогноз заболевания гораздо более благоприятен при достижении ремиссии на ранних стадиях болезни, однако эффективность того или иного лекарственного препарата широко варьирует у разных пациентов, что связано с гетерогенностью самого заболевания и рядом других причин. В связи с этим по-прежнему актуальной остается проблема поиска биомаркеров, позволяющих осуществлять персонализированный выбор схемы лечения в каждом конкретном случае.

Одним из эффективных и безопасных препаратов, применяемых в терапии РА, является ритуксимаб (РТМ), представляющий собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD20 антигену В-клеток, вызывающие деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов. По сравнению с другими генно-инженерными биологическими препаратами, РТМ отличается длительной эффективностью одного курса терапии, сохраняющейся в течение 6 мес и более. В настоящее время в литературе представлено большое количество данных, посвященных роли клеточных и молекулярных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии РТМ при РА, часть из которых рассмотрены в данном обзоре.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; активность заболевания; ритуксимаб; эффективность терапии; клеточные и молекулярные биомаркеры.

Для ссылки: Авдеева АС, Кусевич ДА. Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):295–303.

THE ROLE OF LABORATORY BIOMARKERS IN PREDICTING THE EFFICIENCY OF RITUXIMAB THERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: NEW EVIDENCE

Avdeeva A.S.¹, Kusevich D.A.²

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common and severe chronic joint inflammatory disease leading to early disability and shorter lifespan in patients. A number of studies have demonstrated that short-term and long-term prognosis of the disease is much more favorable in achieving remission in the early stages of the disease; however, the efficacy of drugs varies widely from patient to patient, which is due to the heterogeneity of the disease itself and to a number of other causes. In this connection, the problem of searching for biomarkers that allow the personalized choice of a treatment regimen in each specific case remains relevant as before.

Rituximab (RTM) that is a chimeric monoclonal antibodies against CD20 membrane antigen of B cells causing the depletion of various B lymphocyte subpopulations is one of the effective and safe drugs used to treat RA. Compared to

other biological agents, RTM has a long-term efficacy of one treatment cycle, which persists for 6 months or more. The current literature presents a large amount of data on the role of cellular and molecular biomarkers in predicting the efficiency of RTM therapy for RA, some of which are considered in this review.

Key words: rheumatoid arthritis; disease activity; rituximab; efficiency of therapy; cellular and molecular biomarkers.

For reference: Avdeeva AS, Kusevich DA. The role of laboratory biomarkers in predicting the efficiency of rituximab therapy for rheumatoid arthritis: New evidence. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):295-303 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-295-303>

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее частым и тяжелым хроническим воспалительным заболеванием суставов, приводящим к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Современные принципы фармакотерапии РА основаны на ранней агрессивной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), основным из которых является метотрексат, в дебюте болезни (концепция «окна возможностей»), а также применение различных классов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что позволяет в ряде случаев добиться стойкой ремиссии заболевания [1–3]. В настоящее время в ревматологии с успехом применяется широкий спектр ГИБП: это ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 6 (ИЛ6) и ИЛ1, блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов, а также анти-В-клеточные препараты.

В ряде работ продемонстрировано, что краткосрочные и долгосрочные прогнозы заболевания гораздо более благоприятны при достижении ремиссии заболевания на ранних стадиях болезни [4, 5], однако эффективность того или иного лекарственного препарата широко варьирует у разных пациентов. Это может быть связано с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного препарата, зависеть от таких параметров, как пол, возраст, индекс массы тела, от курения, сопутствующей терапии. Также необходимо учитывать существенную гетерогенность РА и наличие ряда подтипов заболевания на молекулярном уровне, ассоциированных с различными генетическими и иммунологическими нарушениями [6, 7]. Хотя все эти параметры могут влиять на эффективность терапии, инструментов, которые можно использовать в повседневной практике для прогнозирования эффективности того или иного лекарственного препарата, крайне мало. Поэтому по-прежнему актуальной остается проблема поиска биомаркеров, позволяющих осуществлять персонализированный выбор схемы лечения в каждом конкретном случае.

Одним из эффективных и безопасных препаратов, применяемых в терапии РА, является ритуксимаб (РТМ), представляющий собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток, которые вызывают деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов [8]. По сравнению с другими ГИБП, РТМ отличается длительной эффективностью одного курса терапии, сохраняющейся в течение ≥ 6 мес. Результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) РТМ [2–12], данные национальных регистров [13–15] свидетельствуют о высокой клинической эффективности РТМ при тяжелом развернутом РА, характеризующемся лекарственной резистентностью к БПВП и ингибиторам ФНО α , а также при раннем РА. При этом отмечена тенденция к нарастанию клинического эффекта терапии [16] и торможению деструкции суставов [17] на фоне повторных курсов РТМ. В настоящее время в литературе представлено большое количество данных, посвя-

щенных роли клеточных и молекулярных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии РТМ при РА (см. таблицу).

Клеточные биомаркеры эффективности ритуксимаба при ревматоидном артрите

Выбор CD20-антигена в качестве мишени для РТМ связан с особенностями дифференцировки В-клеток, которые в процессе созревания из стволовых клеток в плазматические клетки проходят несколько последовательных стадий, для каждой из которых характерна экспрессия определенных мембранных молекул. Экспрессия CD20 наблюдается на мембране ранних и зрелых В-клеток, включая пре-В-клетки и В-клетки памяти, но не на стволовых, про-В-клетках, плазмобластах и плазматических клетках [9, 49]. Поэтому применение РТМ приводит к истощению зрелых В-клеток, но не отменяет регенерацию пула В-клеток и синтез иммуноглобулинов плазматическими клетками [49]. Полагают, что удаление периферических В-клеток под действием РТМ опосредуется тремя механизмами, включающих комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и апоптоз [2, 49]. Для оценки эффективности терапии РТМ измеряют количество CD19+ В-клеток в периферической крови, костном мозге и синовиальной ткани.

В многочисленных исследованиях показана почти полная транзиторная деплеция В-клеток в периферической крови на фоне терапии РТМ. Так, в исследованиях REFLEX и DANCER деплеция В-клеток была достигнута у всех пациентов, получавших РТМ, и сохранялась до 24 нед, некоторое восстановление уровня В-клеток наблюдалось к 16-й неделе [9, 49]. Аналогичные данные, согласно которым истощение уровня В-лимфоцитов в периферической крови наблюдается к 12-й неделе и сохраняется до 28-й недели после курса РТМ, получены J. Higashida и соавт. [50]. Результаты исследований MIRROR и SERENE также подтверждают способность РТМ вызывать быструю и полную деплецию CD19+ В-клеток в периферическом кровотоке [11, 12].

Интерес представляют данные, показывающие связь между клинической эффективностью терапии РТМ и степенью деплеции В-клеток. В исследовании S. Dass и соавт. [29], включавшем 60 больных РА, позитивных по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), получивших две инфузии РТМ в дозе 1000 мг с интервалом в 2 нед, у пациентов с полной деплецией В-клеток, достигнутой к 15-му дню терапии, хороший/умеренный ответ по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) развивался чаще, чем в группе пациентов с неполной деплецией (через 6 мес: 96% vs 74%, $p < 0,03$; через 9 мес: 82% vs 43%, $p < 0,01$; через 12 мес: 59% vs 21%, $p < 0,01$).

Также было показано, что эффективность терапии РТМ возрастает при назначении повторного курса до на-

Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии РТМ при РА

Биомаркер	Авторы	Результат
<i>Клеточные биомаркеры</i>		
CD27+ В-клетки памяти	M. Leandro [18] A. Trouvin и соавт. [19] J. Sellam [20] E. Vital и соавт. [21] P. Roll и соавт. [22]	Раннее обострение РА связано с увеличением числа CD27+ В-клеток памяти в периферическом кровотоке Рецидив заболевания в большинстве случаев регистрировался в среднем через 4 мес после репопуляции CD19+ В-лимфоцитов, транзитных (CD19+CD38++CD24++) клеток и В-клеток памяти (CD19+CD27+) Исходно низкие уровни CD27+ В-лимфоцитов ассоциировались с хорошим ответом на терапию РТМ Исходно более высокий уровень CD27+ В-клеток памяти в группе не ответивших на терапию больных Раннее обострение заболевания наблюдается у пациентов с более высоким базальным уровнем CD27+ В-клеток памяти в периферической крови
Наивные В-лимфоциты	B. Müller и соавт. [23]	Более высокое содержание наивных В-лимфоцитов среди больных с умеренным эффектом/отсутствием эффекта РТМ по сравнению с группой пациентов, хорошо ответившей на терапию
Общее число лимфоцитов, содержание CD4+, CD3+, CD19+	M. Stradner и соавт. [24]	Исходно более высокое содержание лимфоцитов, CD3+, CD4+ и CD19+ в группе пациентов, не ответивших на терапию к 24-й неделе
Плазмобласты	H. Brezinschek и соавт. [25]	Исходно более низкий уровень плазмобластов является независимым предиктором ответа по критериям EULAR через 24 нед терапии
CD4+ лимфоциты	J. Melet и соавт. [26] M. Lavielle и соавт. [27]	Взаимосвязь между отсутствием динамики уровня CD4+ Т-лимфоцитов и неэффективностью РТМ через 24 нед после первой инфузии препарата
BAFF	Ferraccioli G. и соавт. [28]	Низкая концентрация BAFF (<1011 пг/мл) и число лимфоцитов в крови <1,875 • 10 ⁹ /л до начала лечения можно рассматривать в качестве предикторов хорошего эффекта терапии РТМ
Степень деплеции В-лимфоцитов	S. Dass и соавт. [29] E. Vital [30]	Продemonстрирована взаимосвязь между полной деплецией В-клеток, достигнутой к 15-му дню терапии, и отсутствием ранней репопуляции клеток памяти с лучшим эффектом терапии РТМ
<i>Молекулярные биомаркеры</i>		
IgM, IgA, IgG РФ и АЦЦП	S. Cohen и соавт. [10] J. Isaacs и соавт. [31] A. Khan и соавт. [32] X. Mariette и соавт. [33] Е.Н. Александрова и соавт. [34] P. Tak и соавт. [35] А.С. Авдеева и соавт. [36]	Серопозитивность по IgM, IgA и IgG РФ и АЦЦП до начала лечения являются предикторами хорошего ответа на терапию РТМ
АМЦВ	L. Lindenberg и соавт. [37]	Исходно негативный уровень IgA АМЦВ ассоциируется с лучшим ответом на терапию РТМ через 24 нед, а совместное присутствие IgA и IgG АМЦВ ассоциировалось с плохим эффектом препарата
ИЛ33	X. Mariette и соавт. [38, 39]	Независимыми предикторами ответа на терапию РТМ являлись высокая активность заболевания (ОШ=4,1), серопозитивность по РФ и/или АЦЦП (ОШ=3,27), высокие уровни IgG (ОШ=2,32) и обнаружение ИЛ33 в сыворотке крови (ОШ=2,4). Этой же группой ученых также была показана взаимосвязь экспрессии мРНК ИЛ33 в крови с эффективностью РТМ
Кальпротектин (MRP 8/14)	I. Choi и соавт. [40, 41] S. Nair и соавт. [42]	Продemonстрирована взаимосвязь между исходно более высоким уровнем MRP 8/14, DAS28 и ответом на терапию РТМ через 24 нед после первой инфузии препарата; а также установлено, что исходный уровень MRP 8/14 >1665 нг/мл ассоциировался с ответом на терапию РТМ
Иммуноглобулины	M. Couderc и соавт. [43]	Высокие уровни IgG являются предикторами ответа на терапию РТМ
Генетические маркеры	L. Quartuccio и соавт. [44] A. Ruysen-Witrand и соавт. [45] A. Kastbom и соавт. [46]	Выявлена взаимосвязь между ВВ-генотипом и VF-генотипом полиморфизма Fc-γ рецептора IIIA 158V/F в прогнозировании эффективности терапии РТМ
ИФН 1-го типа	R. Thurlings и соавт. [47] H. Raterman и соавт. [48]	Низкая экспрессия системы ИФН 1-го типа до начала применения РТМ ассоциируется с хорошей эффективностью терапии примерно с 87% вероятностью

чала репопуляции В-клеток. Интерес представляют результаты исследования EXTRA [30], авторы которого оценили эффективность дополнительной инфузии РТМ в дозе 1000 мг у пациентов с неполной деплецией В-клеток через 4 нед после первого курса терапии (1000 мг дважды). В этот протокол были включены пациенты с активным РА (DAS28 >3,2), получавшие предшествующую терапию метотрексатом и ингибиторами ФНОα (28%). Уровень В-клеток оценивали с помощью метода высокочувствительной проточной цитометрии. Установлено, что введение дополнительной дозы РТМ вызывает более выра-

женную деплецию В-клеток, а также влияет на клиническую эффективность терапии. Так, хороший/умеренный эффект по критериям EULAR к 40-й неделе наблюдался у 92% больных, получивших 3 г РТМ, и у 52% больных при назначении 2 г РТМ (p<0,035). Нарастания частоты побочных эффектов, а также разницы в уровне IgG между группами не отмечалось.

Для оценки эффективности терапии РТМ и полной деплеции В-клеток большое значение имеет определение CD27+ клеток памяти в периферической крови. Так, в работе M. Leandro [18] показано, что из 24 пациентов, полу-

чивших терапию РТМ, снижение количества CD19+ В-клеток в периферической крови в среднем на 97% наблюдалось у 23 больных. Раннее обострение РА было связано с увеличением числа CD27+ В-клеток памяти. А. Trouvin и соавт. [19] получили сходные результаты, проанализировав динамику CD19+ В-лимфоцитов, транзиторных (CD19+CD38++CD24++) клеток и В-клеток памяти (CD19+CD27+) в группе 39 пациентов, получивших терапию РТМ. Рецидив заболевания в большинстве случаев регистрировался в среднем через 4 мес после репопуляции CD19+ В-лимфоцитов ($p=0,036$), транзиторных (CD19+CD38++CD24++) клеток ($p=0,007$) и В-клеток памяти (CD19+CD27+; $p=0,01$). Таким образом, мониторинг общего числа В-лимфоцитов может позволить прогнозировать развитие обострения заболевания в среднем за 4 мес до его развития.

Оценка исходного уровня В-клеток памяти может помочь в прогнозировании эффективности РТМ при РА. В исследовании SMART исходно низкий уровень CD27+ В-лимфоцитов ассоциировался с хорошим ответом на терапию РТМ [отношение шансов (ОШ)=1,03; 95% ДИ 1,01–1,05; $p=0,002$] [24]. Сходные данные были получены E. Vital и соавт. [21]: при анализе уровня В-лимфоцитов в периферическом кровотоке 103 пациентов с РА авторы установили исходно более высокий уровень CD27+ В-клеток памяти в группе не ответивших на терапию, по сравнению с больными, ответившими на лечение (ОШ=0,67; 95% ДИ 0,44–1,03; $p=0,068$). По данным P. Roll и соавт. [22], оценивших эффективность терапии РТМ у 17 больных РА, раннее обострение заболевания наблюдается у пациентов с более высоким базальным уровнем CD27+ В-клеток памяти в периферической крови ($p<0,045$), а у пациентов, не ответивших на терапию РТМ, наблюдалось увеличение числа IgD+CD27+ В-клеток памяти более чем в три раза по сравнению с ответившими ($p<0,019$). Напротив, B. Müller и соавт. [23] при анализе уровня периферических В-лимфоцитов у 35 пациентов с РА обнаружили более высокое содержание наивных В-лимфоцитов среди больных с умеренным эффектом / отсутствием эффекта РТМ по сравнению с группой пациентов, хорошо ответивших на терапию. Анализ исходного числа В-клеток памяти в синовиальной ткани больных РА ($n=24$) не продемонстрировал предсказательной ценности для прогнозирования эффективности терапии РТМ [51].

Интересные данные были получены M. Stradner и соавт. [24], оценившими роль различных субпопуляций лимфоцитов (CD45+, CD3+, CD19+, CD4+, CD8+, CD56+ и CD16+), а также общего числа лимфоцитов в прогнозировании эффективности терапии РТМ при РА. В исследование было включено 44 пациента с РА, которым впервые инициировалась терапия РТМ. Авторы выявили исходно более высокое содержание лимфоцитов в группе пациентов, не ответивших на терапию к 24-й неделе после первой инфузии препарата, по сравнению с ответившими на лечение ($2,681 \pm 0,360$ и $1,956 \pm 0,124 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p=0,019$). Также в группе не ответивших на терапию регистрировалось исходно более высокое число CD3+, CD4+ и CD19+ лимфоцитов ($p<0,05$). При проведении логистического регрессионного анализа было установлено, что исходно более высокое содержание лимфоцитов, CD3+, CD19+ и CD4+ клеток является предиктором отсутствия эффек-

та терапии по критериям EULAR ($p<0,05$). Также при проведении ROC-анализа было продемонстрировано, что исходный уровень лимфоцитов $>2,910 \cdot 10^9/\text{л}$ и число плазмобластов $>2,85\%$ (от общего числа В-лимфоцитов) ассоциируется с более высоким значением DAS28 к 24-й неделе терапии РТМ. Изменение числа CD3+, CD4+ CD8+ Т-лимфоцитов не влияло на эффективность терапии РТМ. В более ранней работе этой же группы авторов [25] также было продемонстрировано значение определения уровня плазмобластов для прогнозирования ответа на терапию по критериям EULAR. В исследование были включены 52 пациента с РА, которым впервые была инициирована терапия РТМ. При проведении логистического регрессионного анализа было установлено, что исходно более низкий уровень плазмобластов является независимым предиктором ответа по критериям EULAR через 24 нед терапии (ОШ=2,22; $p=0,04$).

Значение мониторинга уровня Т-лимфоцитов на фоне терапии РТМ была продемонстрирована J. Melet и соавт. [26] при оценке динамики субпопуляций лимфоцитов (CD45+Ra, CD3+, CD19+, CD4+, CD8+, CD56+, CD19+) у 52 пациентов с РА, получавших РТМ. Авторы установили снижение уровня CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов через 12 нед применения РТМ на 35; 37 и 24% соответственно; эта же тенденция сохранялась и через 24 нед лечения. У ряда пациентов было выявлено выраженное снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов более чем на 70% от исходного уровня. Также авторы выявили взаимосвязь между отсутствием динамики уровня CD4+ Т-лимфоцитов и неэффективностью РТМ через 24 нед после первой инфузии препарата. Сходные данные были получены M. Lavielle и соавт. [27], при анализе уровня CD4+ Т-лимфоцитов у 54 пациентов с РА на фоне терапии РТМ. В работе было выявлено достоверное снижение уровня CD4+ лимфоцитов на фоне терапии, а также продемонстрировано одновременное снижение уровня CD4+ клеток и активности заболевания по DAS28; таким образом, мониторинг уровня CD4+ лимфоцитов на фоне лечения может быть полезен для прогнозирования ответа на терапию, а также при принятии решения о проведении повторного курса терапии.

По данным G. Ferraccioli и соавт. [28], в качестве предикторов хорошего эффекта терапии РТМ через 6 мес можно рассматривать низкую концентрацию BAFF (<1011 пг/мл) и число лимфоцитов в крови $<1,875 \cdot 10^9/\text{л}$ до начала лечения.

Таким образом, можно выделить следующие клеточные биомаркеры, ассоциирующиеся с эффективностью терапии РТМ: исходно более низкое содержание лимфоцитов, В-клеток памяти, наивных В-лимфоцитов и плазмобластов в периферическом кровотоке; полная деплеция В-клеток, достигнутая к 15-му дню терапии, и отсутствие ранней репопуляции клеток памяти, CD19+ В-лимфоцитов и транзиторных клеток, а также снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов после терапии.

Молекулярные биомаркеры эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите Аутоантитела

По данным многочисленных исследований, серопозитивность по IgM, IgA и IgG РФ и АЦЦП до начала лечения является предиктором хорошего ответа на терапию РТМ [10, 29–35]. Прогностическая ценность IgM РФ

и АЦЦП зависит от исходного титра данных аутоантител в сыворотке крови и повышается при более высоких базальных значениях [52, 53]. Интерес представляет исследование SMART [20], в котором показано, что предиктором хорошего ответа на терапию РТМ на 24-й неделе является не только серопозитивность по РФ и/или АЦЦП, но и более высокий базальный уровень IgG ($>12,7$ г/л), причем сочетание всех трех показателей (РФ+, АЦЦП+, IgG $>12,7$ г/л) ассоциируется с хорошим эффектом РТМ в 85% случаев.

Большое внимание в последнее время уделяется роли антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ). Виментин — цитруллинированный белок естественного происхождения, который синтезируется и модифицируется в макрофагах синовиальной оболочки под действием провоспалительных цитокинов. В отличие от синтетического ЦЦП₂, характеризующегося наличием одного цитруллинированного эпитопа, МЦВ обладает значительно большим количеством эпитопов (около 45), способных связываться с антителами [54, 55]. L. Lindenberg и соавт. [37] оценили роль различных серотипов АМЦВ (IgA, IgM, IgG) в качестве предиктора ответа на терапию РТМ. В исследование было включено 50 пациентов с РА, позитивных по АМЦВ, которым была инициирована терапия РТМ в качестве первой (n=20) и второй (n=30) линии терапии ГИБП. На фоне лечения регистрировалось снижение уровня IgA АМЦВ, более выраженное в группе ответивших на лечение; содержание IgM и IgG АМЦВ снижалось как среди пациентов, ответивших на лечение, так и в группе не ответивших. Авторы установили, что исходно негативный уровень IgA АМЦВ ассоциируется с лучшим ответом на терапию РТМ через 24 нед, а совместное присутствие IgA и IgG АМЦВ ассоциировалось с плохим эффектом препарата.

Цитокины, хемокины и факторы роста

В настоящее время показано, что активированные Т-клетки, макрофаги, В-клетки синтезируют широкий спектр цитокинов, с эффектами которых связывают появление воспалительных изменений в суставах, прогрессирование костной и хрящевой деструкции, развитие системных проявлений РА [56–58]. Изучение динамики цитокинового профиля имеет важное значение как для осуществления мониторинга эффективности терапии ГИБП, так и для поиска предикторов хорошего ответа на биологическую терапию. С помощью суспензионной мультиплексной технологии xMAP в сыворотках больных РА обнаружено уменьшение концентрации ИЛ4, ИЛ15, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), интерферона γ (ИФН γ), ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ17, ИЛ12, ИЛ13 и ИЛ7 в первые 6 мес лечения РТМ, а изменение уровней ИЛ6, ИЛ10 и моноцитарного воспалительного белка 1 β (MIP1 β) — уже через 6 ч после назначения данного препарата. При этом снижение концентрации ИЛ6 через 6 ч и кратковременное повышение уровня MIP1 через 2 ч после первой инфузии препарата рассматривается в качестве возможных предикторов хорошего ответа на терапию РТМ [59]. При изучении панели из 12 цитокинов (ИЛ6, ФНО α , ИЛ1 α , ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ8, ИФН γ , ИЛ4, ИЛ10, моноцитарного хемотаксического белка — МСР1, эпидермального фактора роста — ЭФР, васкулоэндотелиального фактора роста — ВЭФР) у больных РА на фоне терапии РТМ, показано, что на 90-й день после введения

препарата концентрация МСР1 и ЭФР в сыворотках ответивших на лечение значительно превышает таковую у больных с отсутствием ответа. Анализ кинетики цитокинового профиля при лечении РТМ с 0-го по 90-й день выявил достоверное снижение сывороточных уровней СРБ и ИЛ6 в группе ответивших, а ИЛ8 и ЭФР — в группе больных РА, не отвечающих на проводимую терапию. Однако в данной работе не удалось идентифицировать базальный цитокиновый профиль, который мог бы служить предиктором эффективного ответа на терапию РТМ [60]. Также установлена достоверная связь между снижением концентрации ИЛ22, ИЛ23 и ССЛ19 через 4 нед после курса РТМ и развитием клинического эффекта через 24 нед. Наряду с этими биомаркерами, через 4 нед после курса РТМ у ответивших на терапию отмечено достоверное снижение сывороточной концентрации ИЛ6, ИЛ15, ИФН γ , ФНО α , CXCL3, ССЛ12 [61].

В недавнем исследовании французских ученых была продемонстрирована роль ИЛ33 в сочетании с другими биомаркерами для прогнозирования эффективности терапии РТМ при РА [38].

ИЛ33 является членом семейства цитокинов ИЛ1, индуцирует продукцию Th2-цитокинов и эозинофилов, принимает участие в развитии бронхиальной астмы, аллергических реакций и, как полагают, участвует в патогенезе РА [62–65]. ИЛ33 стимулирует остеокластогенез, а также продукцию синовиальными фибробластами ФНО α [66–68]; у пациентов с РА продемонстрирована корреляция уровня ИЛ33 с активностью заболевания [69]. Результаты доклинических исследований позволяют предположить важную роль ИЛ33 в развитии В-лимфоцитов [70]; таким образом, оценка уровня ИЛ33 может быть полезна для прогнозирования эффективности терапии РТМ при РА. Для оценки сывороточного уровня ИЛ33 X. Mariette и соавт. [38] использовали метод иммуноферментного анализа. В исследование было включено 111 пациентов из когорты исследования SMART (1-я группа), а также 32 пациента из Великобритании и 42 больных из Франции (эти пациенты составили 2-ю группу — реальной клинической практики). В общей сложности у 76% пациентов 1-й группы и 53% больных 2-й группы ИЛ33 в сыворотке не обнаруживался, у остальных пациентов из 1-й и 2-й групп средние уровни данного маркера составили 63,39 и 45,35 пг/мл соответственно. Среди 111 пациентов 1-й группы 76% ответили на терапию к 24-й неделе наблюдения и у 24,3% в сыворотке был обнаружен ИЛ33. По данным однофакторного анализа, с ответом на терапию РТМ были связаны следующие факторы: активность заболевания (DAS28 $>5,1$), высокий уровень IgG, а также серопозитивность по РФ и/или АЦЦП. По данным многофакторного анализа была выявлена взаимосвязь с высокой активностью заболевания (ОШ=5,24) и позитивностью по антителам (ОШ=3,48). Однофакторный анализ 2-й группы выявил взаимосвязь высокой активности заболевания и уровня ИЛ33 с эффективностью терапии РТМ; по данным многофакторного анализа, независимым предиктором эффективности РТМ являлся только уровень ИЛ33 (ОШ=3,73). После того как авторы проанализировали две группы вместе, независимыми предикторами ответа на терапию РТМ являлись следующие: высокая активность заболевания (ОШ=4,1), серопозитивность по РФ и/или АЦЦП (ОШ=3,27), высокие уровни IgG (ОШ=2,32) и обнаружение ИЛ33 в сыворотке крови (ОШ=2,4). Этой же группой

ученых ранее была показана взаимосвязь экспрессии мРНК ИЛ33 в крови с эффективностью РТМ [39]. В настоящей работе на белковом уровне была подтверждена гипотеза, полученная методом транскрипционного анализа, что может позволить получить данные о новых патогенетических путях развития заболевания. Ограничениями исследования являются относительно небольшое число пациентов с обнаруженным уровнем ИЛ33, а также отсутствие данных о предшествующей терапии другими ГИПБ.

Таким образом, мониторингирование показателей цитокинового профиля совместно с другими лабораторными биомаркерами может позволить персонифицировать терапию РА.

Кальпротектин (MRP8/14)

MRP8 (S100A8) и MRP14 (S100A9) принадлежат к суперсемейству кальций-связывающих белков S100, ассоциирующихся с миелоидной дифференцировкой клеток. Эти белки высоко экспрессируются на гранулоцитах и моноцитах, являются эндогенными лигандами toll-like рецептора 4 (TLR-4); оказывают провоспалительный эффект на фагоциты, эндотелиальные клетки *in vitro* и способствуют развитию воспалительного процесса *in vivo* [71–77]. На экспериментальных моделях артрита был выявлен существенный вклад MRP8/14 в развитие воспаления и лейкоцитарной инфильтрации [75]. В ряде работ продемонстрирована роль кальпротектина в мониторинге активности болезни, выявления субклинического воспаления и прогнозирования обострений болезни [78–80]. В работе I. Choi и соавт. [40] была продемонстрирована роль кальпротектина в мониторинге эффективности терапии различными ГИПБ и прогнозирования ее результатов. В исследование было включено 170 пациентов с РА, получавших РТМ (n=24), инфликсимаб (n=60) и адалимумаб (n=86). Исходный уровень MRP8/14 был достоверно выше в группе пациентов, ответивших на терапию, независимо от используемого лекарственного препарата. По данным логистического регрессионного анализа было продемонстрировано, что исходный уровень MRP8/14 >1665 нг/мл ассоциировались с ответом на лечение РТМ через 24 нед терапии (ОШ=55, p=0,002). При сравнении прогностической ценности клинических параметров (число болезненных и припухших суставов, DAS28), лабораторных биомаркеров (СОЭ, СРБ, позитивность по РФ и АЦЦП) уровень MRP8/14 оказался единственным независимым предиктором эффективности терапии РТМ (ОШ=210,21; p=0,002). На этой же когорте пациентов S. Naig и соавт. [42] была продемонстрирована взаимосвязь между исходно более высоким уровнем MRP8/14, DAS28 и ответом на терапию РТМ через 24 нед после первой инфузии препарата. Интересные данные были получены I. Choi и соавт. [41] при анализе уровня MRP8/14 в группе из 139 пациентов с РА на фоне терапии ингибиторами ФНОα и РТМ, а также в группе плацебо. Проанализировав стандартизованную медиану ответа (отношение изменения уровня ко времени), авторы пришли к выводу о целесообразности мониторингирования уровня MRP8/14 для прогнозирования эффективности терапии РА.

Таким образом, MRP8/14 можно рассматривать в качестве перспективного биомаркера для мониторингирования эффективности терапии и прогнозирования результатов лечения.

Необходимо остановиться на результатах крупного метаанализа, в котором была проанализирована роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ГИПБ при РА [81]. Авторами было отобрано 4516 исследований, из которых в финальный анализ было включено только 57. В пяти работах было указано на позитивную взаимосвязь эффективности терапии РТМ с серопозитивностью по РФ [43, 44, 82–84] и АЦЦП [43, 44, 82, 83]. Три работы были посвящены роли полиморфизма Fc-γ рецептора IIIA 158V/F в прогнозировании эффективности терапии РТМ. В двух исследованиях была выявлена взаимосвязь между ВВ-генотипом и ответом на терапию по критериям EULAR [44, 45], в третьей работе было продемонстрировано позитивное значение VF-генотипа [46]. Также в результате анализа более 65 различных параметров, включающих генетические маркеры, аутоантитела, различные белковые молекулы, авторам удалось выявить следующие прогностические факторы эффективности терапии РТМ: серопозитивность по РФ и АЦЦП [85], уровень иммуноглобулинов <6 или >12 г/л [43], полиморфизм TGFβ1-25 G/C с генотипом TC [83] и уровень MRP8/14 в сыворотке крови [8]; выявление данных показателей повышало добавленную прогностическую ценность более чем на 15%.

Следует отметить важную роль активации системы ИФН 1-го типа, которую также называют «интерфероновый автограф», в прогнозировании эффективности терапии РТМ при РА. ИФН 1-го типа – это цитокины, регулирующие противовирусный иммунный ответ. Индукция генов ИФН 1-го типа запускается посредством активации JAK-STAT-сигнального пути, конкретно с участием JAK1, TYK2, STAT1 и STAT2, с последующим формированием комплекса транскрипционных факторов (ISGF3) [87], активация которого регистрируется более чем у 50% пациентов с РА [88]. В ряде работ было продемонстрировано, что низкая экспрессия системы ИФН 1-го типа до начала применения РТМ ассоциируется с хорошей эффективностью терапии примерно с 87% вероятностью [47, 48]. R.M. Thurlings и соавт. [87] проанализировали экспрессию ИФН 1-го типа в двух когортах пациентов с РА, получавших терапию РТМ (n=20 и n=31 соответственно). В зависимости от уровня экспрессии ИФН 1-го типа в мононуклеарных клетках пациентов все больные были разделены на две группы: с высоким и низким уровнем ИФН. В группе больных с низким уровнем ИФН регистрировалось более выраженное снижение активности заболевания по DAS28, также пациенты из этой группы чаще отвечали на терапию РТМ по критериям EULAR. Таким образом, авторы сделали вывод об обратной взаимосвязи между эффективностью терапии РТМ и уровнем экспрессии ИФН 1-го типа. Сходные данные были получены H.G. Raterman и соавт. [48], проанализировавшими экспрессию ряда генов (*GAPDH* и *LY6E*, *HERC5*, *IFI44L*, *ISG15*, *MxA*, *MxB*, *EPSTI1* и *RSAD2*) в периферическом кровотоке методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. При проведении ROC-анализа было установлено, что с учетом исходной экспрессии ряда генов, ассоциированных с системой ИФН 1-го типа (авторами было предложено несколько комбинаций: *EPSTI1*, *RSAD 2*, *MxA*, или *HERC 5*, *RSAD 2*, *MxA*, *LY6E*, или *HERC 5*, *IFI44L*, *EPSTI1*, *RSAD 2*, *MxA*, *LY6E*), можно прогнозировать эффективность терапии РТМ с 87% вероятностью.

Таким образом, можно выделить следующие кандидатные биомаркеры эффективности терапии РТМ при РА:

- клеточные биомаркеры: исходно более низкое содержание лимфоцитов, В-клеток памяти, наивных В-лимфоцитов и плазмобластов в периферическом кровотоке; полная деплеция В-клеток, достигнутая к 15-му дню терапии, и отсутствие ранней репопуляции клеток памяти, CD19+ В-лимфоцитов и транзиторных клеток; снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов после терапии;
- молекулярные биомаркеры: серопозитивность по РФ и АЦЦП; уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови; высокий уровень MRP8/14 до начала терапии; обнаружение ИЛ33; а также полиморфизм TGFb1-25 G/C и исходно низкая экспрессия

ИФН 1-го типа. Анализ данных лабораторных показателей до начала терапии, а также мониторингирование их уровня на фоне лечения может позволить персонализировать терапию РА.

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. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012 [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B cell therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012].
3. 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
4. Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, et al; FIN-RACo Trial Group. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R122. doi: 10.1186/ar3060
5. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum*. 2002;46:347-56. doi: 10.1002/art.10083
6. Viatte S, Plant D, Bowes J, et al. Genetic markers of rheumatoid arthritis susceptibility in anti-citrullinated peptide antibody negative patients. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1984-990. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201225
7. De Rooy D, Yermenko NG, Wilson AG et al. Genetic studies on components of the Wnt signalling pathway and the severity of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:769-75. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202184
8. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human antibody to CD20. *Blood*. 1994;83:435-45.
9. Emery P, Fleishmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al; for the DANCER Study group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1390-400. doi: 10.1002/art.21778
10. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2793-806. doi: 10.1002/art.22025
11. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of Rituximab: a randomized, placebo-controlled trial in patients who are biologically naive with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENA)). *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1629-35. doi: 10.1136/ard.2009.119933
12. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zebrini C, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens in Rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR) dosing regimens of rituximab in patients with active RA: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology*. 2010;49:1683-93. doi: 10.1093/rheumatology/keq116
13. Насонов ЕЛ, Луккина ГВ, Сигидин ЯА и др. Применение моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите в России (Предварительные результаты Российского регистра). Терапевтический архив. 2008;80(8):57-62 [Nasonov EL, Lukina GV, Sigidin YaA, et al. Administration of monoclonal antibodies to b-lymphocytes (rituximab) in rheumatoid arthritis in Russia. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2008;80(8):57-62 (In Russ.)].
14. Gabay C, Chatzidionysiou K, Nasonov E, et al. Effectiveness of different DMARD co-therapy in Rituximab-treated rheumatoid arthritis (RA) patients – results of a one-year follow up study from CERRERA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2010;69 Suppl 3:68[OP0051].
15. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with Rituximab in the Autoimmunity and Rituximab (AIR) registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2625-32. doi: 10.1002/art.27555
16. Keystone E, Fleishmann R, Emery P, et al. Sustained efficacy is achieved with repeat courses of rituximab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to one or more TNF inhibitors. *Rheumatology*. 2010;49 Suppl 1:i98 (173).
17. Cohen S, Keystone E, Genovese M, et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1158-61. doi: 10.1136/ard.2009.119222
18. Leandro M, Cambridge G, Ehrenstein M, Edwards JCW. Reconstitution of peripheral blood B cell after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:613-20. doi: 10.1002/art.21617
19. Trouvin A-P, Jacquot S, Grigioni S, et al. Usefulness of monitoring of B cell depletion in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients in order to predict clinical relapse: a prospective observational study. *Clin Exper Immunol*. 2014;180:11-8. doi: 10.1111/cei.12481
20. Sellam J, Abbed K, Rouanet S, et al. Pre-therapeutic decrease frequency of memory B cells is predictive of response to a first course of Rituximab in rheumatoid arthritis patients with inadequate response or intolerance to anti-TNF: data from the SMART trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69 Suppl 3:490.

21. Vital EM, Dass S, Rawstron AC, et al. Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis: predictors and outcome of re-treatment. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1273-9. doi: 10.1002/art.27359
22. Roll P, Dörner T, Tony H-P. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1566-75. doi: 10.1002/art.23473
23. Müller B, Aeberli D, Eggli S, et al. Class-switched B cells display response to therapeutic B-cell depletion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R62. doi: 10.1186/ar2686
24. Stradner M, DeJaco C, Brickmann K, et al. A combination of cellular biomarkers predicts failure to respond to rituximab in rheumatoid arthritis: a 24-week observational study. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:190. doi: 10.1186/s13075-016-1091-1
25. Brezinschek HP, Rainer F, Brickmann K, et al. B lymphocyte-typing for prediction of clinical response to rituximab. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):R161. doi: 10.1186/ar3901
26. Melet J, Mulleman D, Goupille P, et al. Rituximab-induced T cell depletion in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2783-90. doi: 10.1002/art.38107
27. Lavielle M, Mulleman D, Goupille P, et al. Repeated decrease of CD4+ T-cell counts in patients with rheumatoid arthritis over multiple cycles of rituximab treatment. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:253. doi: 10.1186/s13075-016-1152-5
28. Ferraccioli G, Tulusso B, Pallavicini F, et al. Biomarkers predictors of good EULAR response to B cell depletion therapy (BCDT) in seropositive rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl 10:1098.
29. Dass S, Rawstron A, Vital E, et al. High sensitivity B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2993-9. doi: 10.1002/art.23902
30. Vital E, Dass S, Buch M. A randomized double-blind placebo controlled trial on the effects of increased dose Rituximab in patients with initial incomplete depletion – the extended treatment with Rituximab in rheumatoid arthritis (EXTRA) trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 3:147.
31. Isaacs J, Olech E, Tak P, et al. Autoantibody-positive RA patients have enhanced clinical response to rituximab when compared with seronegative patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 3:442.
32. Khan A, Mahmud T, Hammond T, et al. Rituximab (RTX) is more effective in active sero-positive RA than sero-negative RA. *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl 10:1830.
33. Mariette X, Kivitz A, Isaacs J, et al. Effectiveness of Rituximab (RTX) + methotrexate (MTX) in patients (pts) with early active rheumatoid arthritis (RA) and disease characteristics associated with poor outcomes. *Arthritis Rheum.* 2009;60 Suppl:631.
34. Александрова ЕН, Авдеева АС, Лукина ГВ и др. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):14-21 [Aleksandrova EN, Avdeyeva AS, Lukina GV, et al. The clinical and immunological effects of anti-B-cell therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(1):14-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-498
35. Tak P, Rigby W, Rubbert-Roth A. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:39-46. doi: 10.1136/ard.2010.137703
36. Авдеева АС, Александрова ЕН, Новиков АА и др. Иммунологические предикторы эффекта анти-В-клеточной терапии при ревматоидном артрите. Клиническая лабораторная диагностика. 2014;(3):48-52 [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. Immunological predictors of the effect of anti-B-cell therapy in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2014;(3):48-52 (In Russ.)].
37. Lindenberg L, Spengler L, Bang H, et al. Restrictive IgG antibody response against mutated citrullinated vimentin predicts response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:206. doi: 10.1186/s13075-015-0717-z
38. Sellam J, Riviere E, Courties A, et al. Serum IL-33, a new marker predicting response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:294. doi: 10.1186/s13075-016-1190-z
39. Sellam J, Marion-Thore S, Dumont F, et al. Use of whole-blood transcriptomic profiling to highlight several pathophysiologic pathways associated with response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis: data from a randomized, controlled, open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2014;66(8):2015-25. doi: 10.1002/art.38671
40. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:499-505. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203923
41. Choi IY, Gerlag DM, Holzinger D, et al. From Synovial Tissue to Peripheral Blood: Myeloid Related Protein 8/14 Is a Sensitive Biomarker for Effective Treatment in Early Drug Development in Patients with Rheumatoid Arthritis. *PLoS ONE.* 2014;9(8):e106253. doi: 10.1371/journal.pone.0106253
42. Nair SC, Welsing PMJ, Choi IYK, et al. A Personalized Approach to Biological Therapy Using Prediction of Clinical Response Based on MRP8/14 Serum Complex Levels in Rheumatoid Arthritis Patients. *PLoS ONE.* 2016;11(3):e0152362. doi: 10.1371/journal.pone.0152362
43. Couderc M, Mathieu S, Pereira B, et al. Predictive factors of rituximab response in rheumatoid arthritis: results from a French university hospital. *Arthritis Care Res.* 2013;65:648-52. doi: 10.1002/acr.21865
44. Quartuccio L, Fabris M, Pontarini E, et al. The 158VV Fcγ3a receptor 3A genotype is associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis: results of an Italian multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2013;73:716-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202435
45. Ruysen-Witrand A, Rouanet S, Combe B, et al. Fc(γ3a) receptor type IIIA polymorphism influences treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:875-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200337
46. Kastbom A, Coster L, Arlestig L, et al. Influence of FCGR3A genotype on the therapeutic response to rituximab in rheumatoid arthritis: an observational cohort study. *BMJ Open.* 2012;2:e001524. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001524
47. Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, et al. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3607-14. doi: 10.1002/art.27702
48. Raterman HG, Vosslander S, De RS, et al. The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R95. doi: 10.1186/ar3819
49. Edwards J, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350:2572-81. doi: 10.1056/NEJMoa032534
50. Higashida J, Wun T, Schmidt S. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-α treatment. *Rheumatology.* 2005;32:2109-15.
51. Thurlings RM, Vos K, Wjbrandts CA, et al. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:917-25. doi: 10.1136/ard.2007.080960
52. Narvaez J, Torne C, Ruiz J, et al. Predictors of response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents or traditional DMARD. *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl 10: 1118.

53. Peluso G, Fuustin F, Gremese E, et al. B-cell depletion in rheumatoid arthritis: searching for serologic and clinical baseline factors that could predict long-term efficacy. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 3:683.
54. Boire G, Gosette P, Combe B, et al. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R529-603. doi: 10.1186/ar1719
55. Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthr Res Ther.* 2004;6:R142-50. doi: 10.1186/ar1149
56. Engel P, Gomez-Puerta J, Ramos-Casals M, et al. Therapeutic targeting of B cells for rheumatic autoimmune diseases. *Pharmacol Rev.* 2011;63:127-56. doi: 10.1124/pr.109.002006
57. Lund F. Cytokine-producing B lymphocytes-key regulators of immunity. *Curr Opin Immunol.* 2008;20:332-8. doi: 10.1016/j.coi.2008.03.003
58. Manjarrez-Orduno N, Quach T, Sanz I, et al. B cells and immunological tolerance. *J Invest Dermatol.* 2009;129:278-88. doi: 10.1038/jid.2008.240
59. Blom M, Wenink MH, Huijbens RJF, et al. Altered circulating cytokine pattern after administration of rituximab is correlated with response to therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;26 Suppl:764.
60. Fabre S, Gvisset C, Tatem L, et al. Protein biochip array technology to monitor rituximab in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2008;155:395-402. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03804.x
61. Thurling R, Boumans M, Vos K, et al. Early changes in serum levels of cytokines and chemokines are predictive of the response to Rituximab treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60 Suppl:630.
62. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(2):103-10. doi: 10.1038/nri2692
63. Theoharides TC, Petra AI, Taracanova A, et al. Targeting IL-33 in autoimmunity and inflammation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;354(1):24-31. doi: 10.1124/jpet.114.222505
64. Millar NL, Murrell GAC, McInnes IB. Alarmins in tendinopathy: unravelling new mechanisms in a common disease. *Rheumatology.* 2013;52(5):769-79. doi: 10.1093/rheumatology/kes409
65. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity.* 2005;23(5):479-90. doi: 10.1016/j.immuni.2005.09.015
66. Kunisch E, Chakilam S, Gandesiri M, Kinne RW. IL-33 regulates TNF- α dependent effects in synovial fibroblasts. *Int J Mol Med.* 2012;29(4):530-40. doi: 10.3892/ijmm.2012.883
67. Malcolm J, Awang RA, Oliver-Bell J, et al. IL-33 exacerbates periodontal disease through induction of RANKL. *J Dent Res.* 2015;94(7):968-75. doi: 10.1177/0022034515577815
68. Lee E-J, So MW, Hong S, et al. Interleukin-33 acts as a transcriptional repressor and extracellular cytokine in fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 2016;77:35-43. doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.005
69. Xiangyang Z, Lutian Y, Lin Z, et al. Increased levels of interleukin-33 associated with bone erosion and interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 2012;58(1):6-9. doi: 10.1016/j.cyto.2011.12.010
70. Komai-Koma M, Gilchrist DS, McKenzie ANJ, et al. IL-33 activates B1 cells and exacerbates contact sensitivity. *J Immunol.* 2011 Feb 15;186(4):2584-91. doi: 10.4049/jimmunol.1002103
71. Chen YS, Yan W, Geczy CL, et al. Serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and of S100 proteins are associated with inflammatory, autoantibody, and classical risk markers of joint and vascular damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R39. doi: 10.1186/ar2645
72. Loser K, Vogl T, Voskort M, et al. The Toll-like receptor 4 ligands Mrp8 and Mrp14 are crucial in the development of autoreactive CD8+ T cells. *Nat Med.* 2010;16:713-7. doi: 10.1038/nm.2150
73. Newton RA, Hogg N. The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils. *J Immunol.* 1998;160:1427-35.
74. Uchida T, Fukawa A, Uchida M, et al. Application of a novel protein biochip technology for detection and identification of rheumatoid arthritis biomarkers in synovial fluid. *J Proteom Res.* 2002;1:495-9. doi: 10.1021/pr025531w
75. Van Lent PL, Grevers L, Blom AB, et al. Myeloid-related proteins S100A8/S100A9 regulate joint inflammation and cartilage destruction during antigen-induced arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1750-8. doi: 10.1136/ard.2007.077800
76. Viemann D, Strey A, Janning A, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. *Blood.* 2005;105:2955-62. doi: 10.1182/blood-2004-07-2520
77. Vogl T, Ludwig S, Goebeler M, et al. MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. *Blood.* 2004;104:4260-8. doi: 10.1182/blood-2004-02-0446
78. Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010;303:1266-73. doi: 10.1001/jama.2010.375
79. Holzinger D, Frosch M, Kastrup A, et al. The Toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:974-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200598
80. Wittkowski H, Kuemmerle-Deschner JB, Austermann J, et al. MRP8 and MRP14, phagocyte-specific danger signals, are sensitive biomarkers of disease activity in cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:2075-81. doi: 10.1136/ard.2011.152496
81. Cuppen B, Welsing P, Sprengers JJ, et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology* 2016;55:826-39. doi: 10.1093/rheumatology/kev421
82. Daien CI, Fabre S, Rittore C, et al. TGF beta1 polymorphisms are candidate predictors of the clinical response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2012;79:471-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.10.007
83. Fabris M, de Vita S, Blasone N, et al. Serum levels of antiCCP antibodies, anti-MCV antibodies and RF IgA in the follow-up of patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Autoimmun Highlights.* 2010;1:87-94. doi: 10.1007/s13317-010-0013-5
84. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, et al. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1108-15.
85. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, et al. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:933-8. doi: 10.1002/art.30233
86. Choi YK, Herenius MJ, Wijbrandts CA, et al. MRP8/14 serum complexes as predictor of response to biological treatments in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:499-505.
87. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:36-49. doi: 10.1038/nri3581
88. Van der Pouw Kraan TC, Wijbrandts CA, van Baarsen LG, et al. Rheumatoid arthritis subtypes identified by genomic profiling of peripheral blood cells: assignment of a type I interferon signature in a subpopulation of patients. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1008-14. doi: 10.1136/ard.2006.063412

Сердечно-сосудистые осложнения при системной красной волчанке: механизмы ускоренного развития атеросклероза, диагностика, возможности коррекции

Аршинов А.В., Левшин Н.Ю., Маслова И.Г.

ГБОУ ВПО
«Ярославский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России,
Ярославль, Россия
150000 Ярославль,
ул. Революционная, 5

Yaroslavl State Medical
University, Ministry of
Health of Russia,
Yaroslavl, Russia
5, Revolyutsionnaya St.,
Yaroslavl 150000

Контакты: Андрей
Владимирович
Аршинов;
a_arshinov@mail.ru

Contact:
Andrei Arshinov;
a_arshinov@mail.ru

Поступила 31.03.15

Атеросклероз и его осложнения — главная причина поздней смертности среди пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). СКВ и ишемическую болезнь сердца (ИБС) объединяют общие патофизиологические механизмы, связанные с системным и хроническим воспалением. В то же время традиционные факторы риска, например артериальная гипертензия, пожилой возраст, курение, гиперхолестеринемия, ожирение и мужской пол, не могут полностью объяснить механизм ускоренного развития атеросклероза у пациентов с СКВ. Наличие специфических факторов риска, таких как длительность течения, применение глюкокортикоидов, присутствие аутоантител к двуспиральной (нативной) ДНК и наличие антифосфолипидных антител, создают условия для ускорения развития атеросклероза в данной группе больных.

Имеющиеся факты указывают на то, что ревматолог может понизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), контролируя активность СКВ. Также должна проводиться коррекция традиционных факторов риска ССЗ, начиная с отказа от курения, контроля массы тела и артериального давления. Необходимо учитывать роль проводимой противовоспалительной терапии, в частности позитивное влияние таких препаратов, как противомалярийные средства и микофенолата мофетил, и прогностически неблагоприятный эффект длительного применения глюкокортикоидов. Дальнейшие исследования должны помочь разработать эффективные шкалы риска развития, конкретные терапевтические программы профилактики и лечения ССЗ у больных СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; атеросклероз; нетрадиционные сердечно-сосудистые факторы риска; лечение сердечно-сосудистых событий.

Для ссылки: Аршинов АВ, Левшин НЮ, Маслова ИГ. Сердечно-сосудистые осложнения при системной красной волчанке: механизмы ускоренного развития атеросклероза, диагностика, возможности коррекции. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):304-310.

CARDIOVASCULAR EVENTS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: MECHANISMS FOR THE ACCELERATED DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS, DIAGNOSIS, CORRECTION CAPABILITIES Arshinov A.V., Levshin N.Yu., Maslova I.G.

Atherosclerosis and its complications are the major cause of late mortality among patients with systemic lupus erythematosus (SLE). SLE and coronary heart disease share common pathophysiological mechanisms associated with systemic and chronic inflammation. At the same time, traditional risk factors, such as hypertension, elderly age, smoking, hypercholesterolemia, obesity, and male sex, cannot fully explain the mechanism for the accelerated development of atherosclerosis in patients with SLE. Specific risk factors, such as its duration, glucocorticoid use, anti-double-stranded (native) DNA autoantibodies and antiphospholipid antibodies, create conditions for the accelerated development of atherosclerosis in this group of patients.

The available facts indicate that a rheumatologist can reduce the risk of cardiovascular disease (CVD), by controlling the activity of SLE. Traditional CVD risk factors should be also modified with smoking cessation, weight loss, and blood pressure control. It is necessary to keep in mind the role of anti-inflammatory therapy, in particular the positive effect of drugs, such as anti-malarial drugs and mycophenolate mofetil, and the adverse prognostic effect of prolonged glucocorticoid use. Further studies should assist in elaborating effective risk scales and specific therapeutic programs for the prevention and treatment of CVD in patients with SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus; atherosclerosis, nontraditional cardiovascular risk factors; treatment of cardiovascular events.

For reference: Arshinov AV, Levshin NYu, Maslova IG. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: Mechanisms for the accelerated development of atherosclerosis, diagnosis, correction capabilities. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):304-310 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-304-310>

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся продукцией широкого спектра патогенных аутоантител, мультиварибельными проявлениями, течением и прогнозом, развитием обострений и ремиссий [1–3].

Распространенность заболевания варьирует от 1,4 до 11 случаев на 100 тыс. население

[4]. Наряду с разнообразной клинической картиной в течении болезни можно выделить характерную «бимодальность». Так, в первые три года после постановки диагноза преимущественной причиной, определяющей тяжесть течения заболевания и смертность пациентов, являются поражение почек и инфекционные осложнения на фоне высокой активности заболевания. Однако причиной вто-

рого пика смертности, через 4–20 лет после постановки диагноза, преимущественно являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [5, 6]. Следует отметить, что, в то время как смертность от всех причин при СКВ за последние десятилетия значительно снизилась в связи с повышением эффективности терапии, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний сохраняется на высоком уровне и они остаются ведущей причиной гибели больных [7, 8]. При этом следует отметить высокую распространенность ССЗ у больных СКВ, значительно превышающую таковую в общей популяции [9–11].

В канадском исследовании Hopkins Lupus Cohort ишемическая болезнь сердца (ИБС) была зарегистрирована у 8% пациентов, с пиковым уровнем через 8 лет от постановки диагноза, и была причиной 30% летальных случаев в трехлетнем наблюдении [12]. В Hopkins Lupus Cohort общий риск ССЗ, связанных с СКВ, в 2,66 раза выше, чем в популяции, при одинаковой выраженности традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [13].

Риск развития ИБС особенно велик у женщин с СКВ, превышая популяционный в 5–9 раз [14, 15], а по данным S. Manzi и соавт. [16, 17] – в 50 раз. В Колумбии распространенность ССЗ среди больных СКВ составила 36,5%, а в Северной Америке – 6–10% [9, 14, 18]. Кроме того, в итальянском исследовании A. Doria и соавт. [19] субклинический атеросклероз зафиксирован у 10–40% пациентов с СКВ. А.Е. Ильина и соавт. [20] при обследовании 62 пациентов с СКВ обнаружили поражение сонных артерий в 58% случаев. Клинические проявления атеросклероза имели место у 42% больных, в том числе стенокардия диагностирована у 37% пациентов.

Фактически СКВ является независимым фактором риска ускоренного развития атеросклероза [14, 21, 22]. Однако его патогенез нуждается в дальнейшем изучении.

Роль аутоантител в ускоренном развитии атеросклероза при СКВ в настоящее время остается неясной [23]. Антифосфолипидные антитела (АФА) часто обнаруживаются у пациентов с СКВ и рассматривались как возможные предикторы атеросклероза, хотя исследования, проведенные для оценки их роли, показали неоднозначные результаты [24–27]. В то же время отмечается существенное увеличение субклинического маркера атеросклероза – толщины комплекса интима–медиа (КИМ) у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом (АФС) по сравнению с контрольной группой [25]. В развитии ССЗ могут участвовать антитела против аполипопротеина А1, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [28] и белка теплового шока 60 [29]. В последнем сообщении, анализирующем материалы Хопкинсовской когорты, на основании анализа наблюдения 2000 пациентов с СКВ делается вывод о том, что волчаночный антикоагулянт является единственным АФА, ассоциированным с инфарктом миокарда (ИМ). Ни волчаночный антикоагулянт, ни антитела к кардиолипидам не ассоциируются с атеросклерозом [27, 30]. Некоторые исследования рассматривают АФА как стимулятор экспрессии тканевого фактора (ТФ) на поверхности мононуклеарных клеток периферической крови при СКВ, коррелирующий с риском развития атеросклероза периферических артерий [31]. Учитывая роль ТФ в атерогенезе [32], так же как в АФА-индуцированном тромбозе [33], авторы предполагают, что ТФ может играть пусковую роль в развитии ССЗ при СКВ [31].

Эндотелиальные клетки при СКВ повреждаются под воздействием циркулирующих иммунных комплексов и провоспалительных клеток, приобретая протромботические свойства [34]. Поврежденный эндотелий экспрессирует молекулы адгезии, которые привлекают лимфоциты и моноциты, инфильтрирующие субэндотелий. Одним из подтверждений существования данного процесса является увеличение числа эндотелиальных клеток, отмеченное в крови пациентов с СКВ [35, 36]. В свою очередь моноциты при СКВ показали измененный митохондриальный мембранный потенциал и повышенный оксидативный стресс. Проведенный анализ подтвердил выраженные ассоциации между активацией аутоиммунитета, оксидативным стрессом, воспалением и увеличением риска атеротромбоза при СКВ [37].

В последние годы большое внимание уделяется интерферонам I типа (ИФН I) как важному медиатору патогенеза СКВ [38–40]. Отмечена способность ИФН I к иницированию повреждения эндотелия и формированию атеромы, наличие которых коррелирует с активностью СКВ [41]. В 2004 г. была описана новая форма запрограммированной смерти клетки – формирование нейтрофильной внеклеточной ловушки (НВЛ) [42]. НВЛ представляют собой внеклеточный хроматин в сочетании с белками нейтрофила и предназначены для того, чтобы «заманить» в ловушку и уничтожить болезнетворные микроорганизмы [43]. У пациентов с СКВ отмечено нарушение образования НВЛ [44, 45]. Нейтрофилы при СКВ обладают способностью усиленно формировать НВЛ, стимулирующие продукцию ИФН I и аутоантител, таких как антикателицидин-LL37 и антирибонуклеопротеин [46, 47]; кроме того, волчаночные нейтрофилы способны выделять НВЛ, оказывающие повреждающее действие на эндотелий *in vitro* [48].

Активированные тромбоциты играют важную роль в развитии атеротромбоза [49], а также как медиаторы иммунитета и воспаления. Они не только выделяют цитокины, но и экспрессируют CD40-лиганд (CD40L/CD154), FcγRIIa и Toll-подобные рецепторы на своей поверхности [50]. У пациентов с СКВ достоверно повышена активация тромбоцитов по сравнению с контрольной группой [51]. Тромбоциты при СКВ в ответ на активацию CD40L на своей поверхности иммунными комплексами активируют дендритные клетки, участвуя в повышенной продукции ИФН I. В свою очередь, усиленная продукция ИФН I способствует сосудистому повреждению. По-видимому, именно воздействие на данный механизм путем блокирования тромбоцитов объясняет улучшение течения нефрита и снижение активности воспаления после применения клопидогрела на модели СКВ у крыс [52].

Ряд генетических исследований показал возможную связь между генетическими нарушениями и повышенной частотой развития ССЗ у больных СКВ. В большой группе больных СКВ у 23% пациентов были зарегистрированы тромбозы в анамнезе и идентифицирован прогнозирующий однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в генах V фактора и метилентетрагидрофолат редуктазы [53]. Ранее сообщалось о повышенном уровне матриксной металлопротеиназы 2 (ММП2) и ММП9 в крови больных СКВ [54]. Генотип промотора, связанный с высокой активностью ММП2, развитием ССЗ и повышенным уровнем холестерина, также был выявлен у больных СКВ [55].

ЛПВП обычно играют защитную роль при атеросклерозе, осуществляя обратный транспорт холестерина и защищая липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) от окисления. Однако при СКВ так называемые провоспалительные ЛПВП обнаружены у 45% пациентов, их наличие коррелирует с повышенным формированием окисленных ЛПНП, количеством каротидных атеросклеротических бляшек и увеличением толщины КИМ [56].

Таким образом, помимо традиционных факторов риска ССЗ, ассоциация между СКВ и атеросклерозом может быть обусловлена дополнительными факторами риска — воспалением и аутоиммунными процессами [1, 16, 57].

Учитывая сложный механизм патогенеза СКВ, перед врачами часто встает вопрос, как осуществлять профилактику и лечение ССЗ у больных СКВ. В практике кардиолога широко используется Фрамингемская шкала риска, позволяющая определить категории риска ССЗ для выбора последующей профилактики ИБС. Однако данная шкала жестко зависит от возраста больного и ее применение недостаточно эффективно у молодых пациентов с СКВ [9, 58]. Поэтому оценка только традиционных факторов риска ИБС у пациентов с СКВ может привести к недооценке у них риска развития ССЗ.

В ряде больших проспективных исследований показана зависимость развития ССЗ у больных СКВ как от классических (пожилой возраст, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, мужской пол и гипертензия), так и от новых специфических факторов риска, таких как длительность течения СКВ, применение глюкокортикоидов (ГК), присутствие аутоантител к двуспиральной (нативной) ДНК, наличие АФА и психоневрологический люпус [59, 60].

Эпидемиологические данные в работе S. Schoenfeld и соавт. [61], проанализировавших 28 исследований по этому вопросу, подтверждают тот факт, что пациенты с СКВ находятся в группе повышенного риска развития ССЗ. Общий риск развития ИМ, сердечной недостаточности, cerebrovasкулярной болезни и смертности от ССЗ по крайней мере удвоен среди пациентов с СКВ по сравнению с общей популяцией. У молодых пациентов с СКВ отмечается чрезвычайно высокий риск развития ССЗ по сравнению с их сверстниками, и он увеличивается с возрастом.

В последние годы большое внимание уделяется высокочувствительному С-реактивному белку (вчСРБ). На основании ряда работ и в особенности результатов исследования JUPITER [62, 63] СРБ признан важнейшим фактором риска ССЗ и вторичной целью терапии статинами.

В отличие от общей популяции, где уровень СРБ был связан с повышенным риском развития ССЗ, эта зависимость менее выражена среди пациентов с СКВ. В исследовании LUMINA [64], так же как в менее крупном исследовании, включавшем 208 шведских пациентов с СКВ [65], повышенный риск ИБС у пациентов с СКВ отмечался при уровне СРБ между 1,5 и 3,3 мг/л.

Учитывая широкую распространенность ИБС, в клинике Университета Торонто у 472 пациентов с СКВ проведен анализ риска развития ИБС. В проспективном исследовании СРБ и 10-летний Фрамингемский индекс позволяли эффективно прогнозировать развитие ИБС (ИМ или стенокардия) у пациентов с СКВ при уровне СРБ >1,6 мг/л. Авторы приводят веские доводы в пользу применения СРБ в качестве предиктора возникновения

ССЗ, поскольку определения его уровня было достаточно для отбора пациентов в группу риска ИБС в общей популяции [66]. В исследовании А.Е. Ильиной и соавт. [20] выявлена достоверная корреляция между уровнем СРБ и толщиной КИМ у больных СКВ с АФС и без него. Однако в настоящее время роль СРБ в прогнозировании ИБС среди пациентов с СКВ нуждается в дальнейшем изучении.

В настоящее время толщина КИМ — расстояние между внутренней поверхностью интимы и наружной поверхностью меди — является сонографическим маркером раннего атеросклеротического поражения сосудистой стенки и ИБС. Она не только отражает местные изменения сонных артерий, но и свидетельствует о распространенности атеросклероза. Локальные утолщения КИМ >1,3 мм считаются свидетельством присутствия атеросклеротической бляшки. G.C. Wu и соавт. [67] провели метаанализ 71 исследования, в которых оценивалась толщина КИМ (4814 пациентов с СКВ и 3773 пациента группы контроля) и 44 исследований, изучавших распространенность каротидных атеросклеротических бляшек (4417 пациентов с СКВ и 3528 пациентов группы контроля). По сравнению с группой контроля, пациенты с СКВ имели большую толщину КИМ ($p<0,001$) и повышенную распространенность каротидных атеросклеротических бляшек ($p<0,001$). Мета-регрессивная модель показала, что традиционные факторы риска ССЗ, такие как возраст, уровень ЛПВП и триглицеридов, а также факторы риска, связанные с СКВ, такие как продолжительность заболевания, СОЭ, SLEDAI и лечение ГК, имели существенное влияние на величину КИМ, а применение ГК и уровень триглицеридов были достоверно связаны с распространенностью каротидных атеросклеротических бляшек [67].

Сходные результаты, подтверждающие взаимосвязь повышенного риска развития ИБС с толщиной КИМ и распространенностью атеросклеротических бляшек, были получены К. Tselios и соавт. [68] при проведении мета-анализа 101 работы, посвященной данному вопросу.

Таким образом, имеющиеся результаты позволяют рекомендовать определение толщины КИМ и распространенности каротидных атеросклеротических бляшек с помощью ультразвукового исследования для выявления ранних признаков атеросклероза, при разработке мер профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СКВ.

Обобщая имеющиеся данные, М. Petri и L. Magder [69] недавно предложили шкалу риска развития кардиоваскулярных событий у пациентов с СКВ, основанную на результатах длительного проспективного исследования, позволяющую оценить 10-летний риск развития ССЗ более эффективно, чем Фрамингемский индекс. В этой шкале интегральный счет включает возраст старше 40 лет, мужской пол, систолическое артериальное давление >140 мм рт. ст., курение, индекс активности СКВ (SLEDAI), наличие волчаночного антикоагулянта и низкий уровень С3-компонента комплемента. Несмотря на определенные ограничения, дальнейшая ее разработка представляется крайне актуальной.

Кроме аутоиммунных механизмов, неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему может оказывать современное лечение. Лекарственная терапия аутоиммунных болезней сопровождается развитием широкого спектра неблагоприятных реакций (НР) [70].

Глюкокортикоиды, которые традиционно применяются для лечения СКВ, могут индуцировать: артериальную гипертензию (62%), сахарный диабет (18%), дислипидемию (66%) и тромбозомболические осложнения [71, 72]. Считается, что ГК увеличивают суммарный риск развития ССЗ, хотя ряд авторов и не подтверждают данное предположение [73]. С другой стороны, недавние исследования у больных СКВ и ревматоидным артритом (РА) позволяют предположить, что ГК способны снижать число сердечно-сосудистых осложнений, вероятно, за счет уменьшения аутоиммунной активности и выраженности воспаления [74].

Противомаларийные средства. В последние годы противомаларийные средства привлекают наибольшее внимание в плане оценки их возможных кардиопротективных свойств. Действительно, использование противомаларийных препаратов при СКВ коррелирует с уменьшением жесткости сосудистой стенки [75], роста каротидной атеросклеротической бляшки [76] и уровня общего холестерина, особенно у пациентов, получающих ГК [77]. В исследованиях на моделях СКВ у животных выявлен противотромботический эффект данных препаратов [78]. Доказана способность гидроксихлорохина уменьшать риск развития как артериальных, так и венозных тромбов при СКВ, в особенности у пациентов с АФС [79]. Гидроксихлорохин улучшал липидный профиль у пациентов с СКВ, однако возможность предупреждения развития ССЗ подтвердить не удалось [80].

В то же время при использовании гидроксихлорохина отмечались НР, связанные преимущественно с нарушением проводимости, — удлинение интервала $Q-T$ и, в редких случаях, развитие атриовентрикулярной блокады [81].

Широкая распространенность ССЗ у больных СКВ закономерно вызывает вопрос о применении антиагрегантов, и в частности — ацетилсалициловой кислоты. М. Iudici и соавт. [82] анализировали результаты лечения в группе, включавшей 167 пациентов с СКВ, из которых 146 регулярно принимали аспирин и 21 отказался от его применения. Наблюдение осуществлялось в среднем в течение 8 лет. В группе, получавшей аспирин, зарегистрировано 5 случаев развития ИБС, в группе без аспирина — 4. На фоне применения ацетилсалициловой кислоты НР не было. На основании полученных данных авторы делают вывод о целесообразности назначения низких доз аспирина пациентам с СКВ для профилактики ИБС.

Микофенолата мофетил (ММФ) способен уменьшать активность Т-лимфоцитов в атеросклеротических бляшках, замедлять процессы атерогенеза у животных, являющихся моделью СКВ и атеросклероза [11, 83]. Несмотря на эти интересные экспериментальные данные, в двухлетнем исследовании, в котором изучалось влияние ММФ на толщину КИМ, у больных СКВ положительного эффекта отмечено не было [18]. Тем не менее уже имеющиеся данные позволяют надеяться на положительные результаты и обосновать продолжение исследования на более крупных когортах пациентов и с большими сроками наблюдения.

Метотрексат. Широко известен положительный эффект метотрексата в профилактике ССЗ у больных РА. Однако имеющиеся данные не позволяют делать заключения относительно протективного эффекта имурана и метотрексата на развитие ССЗ при СКВ [84].

Тиазолидиндионы, такие как розиглитазон и пиоглитазон, изменяют генную экспрессию как агонисты пероксисом пролифератор-активирующего рецептора γ , регуляторы дифференцировки адипоцитов, метаболизма липидов и углеводов, а также воспаления. В исследовании на волчаночно/атеросклеротической модели мышей розиглитазон уменьшал продукцию аутоантител, почечную патологию и развитие атеросклероза [85]. Пиоглитазон оказывал положительное влияние на функции эндотелия и его регенерацию [86]. Применение пиоглитазона в небольшой группе молодых женщин с СКВ в течение 3 мес привело к улучшению липидного профиля и уменьшению уровня маркеров воспаления, таких как СРБ и сывороточный амилоид А [87].

Статины могут играть роль в предотвращении ускоренного развития атеросклероза при СКВ. Их применение приводит к снижению содержания протромботических факторов при АФС и уменьшению числа сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СКВ [88]. Они также обладают иммуномодулирующим эффектом.

Лечение пациентов с СКВ флувастатином в течение 1 мес уменьшало индекс активности SLEDAI, уровень липидов, окислительный стресс и сосудистое воспаление [37]. Терапия статинами в исследовании LUMINA (LXXVI) привела к существенному уменьшению индекса активности SLAM-R и значительному клиническому улучшению у пациентов с СКВ [89]. На модели СКВ у мышей NZB/W F1 лечение аторвастатином уменьшило уровень антител к нативной ДНК [90]. На волчаночно/атеросклеротической модели животных терапия симвастатином уменьшала область атеросклеротического повреждения [91].

В исследовании, проведенном у 27 пациентов с СКВ, получавших 20 мг флувастатина в день в течение 1 мес, отмечены уменьшение индекса активности SLEDAI, снижение концентрации липидов, окислительного стресса и воспаления сосудистой стенки. Имеющиеся данные показали, что применение флувастатина у больных СКВ, по-видимому, подавляет окислительно-воспалительные механизмы, вовлеченные в развитие атерогенеза [37].

В то же время в исследовании LAPS отмечено, что, несмотря на снижение уровня холестерина на фоне лечения аторвастатином, риск развития ССЗ у больных не уменьшался [92]. Кроме того, применение аторвастатина у педиатрического контингента больных с СКВ в течение 36 мес не повлияло на толщину КИМ, хотя уровень СРБ и липидный профиль действительно улучшились [93].

Данные противоречия, по-видимому, объясняются недостаточным числом пациентов, включенных в исследование, неоднородностью групп больных и относительно небольшой продолжительностью наблюдений. В связи с этим, несмотря на потенциально противовоспалительные, иммуномодулирующие и антитромбогенные эффекты статинов, в настоящее время стандартные показания их назначения при СКВ отсутствуют [88].

Атеросклероз и его осложнения — главная причина поздней смертности среди пациентов с СКВ. СКВ и ИБС объединяют общие патофизиологические механизмы, связанные с системным хроническим воспалением. В то же время традиционные факторы риска не могут полностью объяснить механизм ускоренного развития атеросклероза при СКВ. Наличие специфических факторов риска, таких

как длительность течения, применение ГК, присутствие аутоантител к двуспиральной (нативной) ДНК и АФА, создают условия для ускорения развития атеросклероза в данной группе больных.

Имеющиеся факты указывают на то, что ревматолог может снизить риск возникновения ССЗ, контролируя активность СКВ. Также должна проводиться коррекция традиционных факторов риска ССЗ, начиная с отказа от курения, контроля массы тела и артериального давления. Необходимо учитывать роль проводимой противовоспалительной терапии, в частности позитивное влияние таких препаратов, как противомаларийные средства и ММФ, а также прогностически неблагоприятный эффект длительного применения ГК. Дальнейшие исследования

должны помочь разработать эффективные шкалы риска развития и конкретные терапевтические программы профилактики и лечения ССЗ у больных СКВ.

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

- Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 440 с. [Nasonov EL. *Antifosfolipidnyi sindrom* [Antiphospholipid syndrome]. Moscow: Litterra; 2004. 440 p.].
- EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:195-205. doi: 10.1136/ard.2007.070367
- Liu Z, Davidson A. Taming lupus – a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nature Medicine*. 2012;18(6):871-82. doi: 10.1038/nm.2752
- D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007;369(9561):587-96. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60279-7
- Rubin LA, Urowitz MB, Gladman DD. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited. *Q J Med*. 1985;55(216):87-98.
- Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1976;60(2):221-5. doi: 10.1016/0002-9343(76)90431-9
- Björnsdóttir L, Yin L, Granath F, et al. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. *J Rheumatol*. 2004;31(4):713-9.
- Nossent J, Cikes N, Kiss E, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus*. 2007;16(5):309-17. doi: 10.1177/0961203307077987
- Amaya-Amaya J, Sarmiento-Monroy JC, Caro-Moreno J, et al. Cardiovascular disease in latin american patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study and a systematic review. *Autoimmune Dis*. 2013;2013:Article ID 794383, 20 p. doi: 10.1155/2013/794383
- McMahon M, Skaggs B. Pathogenesis and treatment of atherosclerosis in lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(3):475-95.
- Van Leuven SI, van Wijk DF, Volger OL, et al. Mycophenolate mofetil attenuates plaque inflammation in patients with symptomatic carotid artery stenosis. *Atherosclerosis*. 2010;211(1):231-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.043
- Petri M. The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): Hopkins Lupus Cohort. *Thromb Res*. 2004;114(5-6):593-5. doi: 10.1016/j.thromres.2004.07.012
- Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol*. 2012;176(8):708-19. doi: 10.1093/aje/kws130
- Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44(10):2331-7. doi: 10.1002/1529-0131(200110)44:10<2331::AID-ART395>3.0.CO;2-I
- Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:345-51. doi: 10.1097/00002281-200109000-00002
- Bruce IN. 'Not only... but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(12):1492-502. doi: 10.1093/rheumatology/kei142
- Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Amer J Epidemiol*. 1997;145(5):408-15. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009122
- Kiani AN, Magder LS, Petri M. Mycophenolate mofetil (MMF) does not slow the progression of subclinical atherosclerosis in SLE over 2 years. *Rheumatol Int*. 2012;32(9):2701-5. doi: 10.1007/s00296-011-2048-y
- Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Amer J Med*. 2006;119(8):700-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.11.034
- Ильина АЕ, Ключкина НГ, Александрова ЕН и др. Атеросклеротическое поражение сосудов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме у мужчин. Клиническая медицина. 2006;(4):23-8 [Il'ina AE, Klyukvina NG, Aleksandrova EN, et al. Atherosclerotic vascular lesions in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in men. *Klinicheskaya Meditsina*. 2006;(4):23-8 (In Russ.)].
- McMahon M, Grossman J, Chen W, et al. Inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15:59-69. doi: 10.1177/0961203306071668
- Sinicato NA, da Silva Cardoso PA, Appenzeller S. Risk factors in cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Cardiol Rev*. 2013;19(1):15-9.
- Narshi CB, Giles IP, Rahman A. The endothelium: an interface between autoimmunity and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2011;20(1):5-13. doi: 10.1177/0961203310382429
- Ames PR, Margarita A, Sokoll KB, et al. Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):315-7. doi: 10.1136/ard.2004.023952
- Ames PR, Margarita A, Alves JD. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis: insights from systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;37(1):29-35. doi: 10.1007/s12016-008-8099-5
- Gresle P, Migliacci R, Vedovati MC, et al. Patients with primary antiphospholipid antibody syndrome and without associated vascular risk factors present a normal endothelial function. *Thromb Res*. 2009;123(3):444-51. doi: 10.1016/j.thromres.2008.05.015
- Petri M. Update on anti-phospholipid antibodies in SLE: the Hopkins' Lupus Cohort. *Lupus*. 2010;19(4):419-23. doi: 10.1177/0961203309360541

28. O'Neill SG, Giles I, Lambrianides A, et al. Antibodies to apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein, and C-reactive protein are associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2010;62(3):845-54. doi: 10.1002/art.27286
29. Mandal K, Foteinos G, Jahangiri M, et al. Role of antiheat shock protein 60 autoantibodies in atherosclerosis. *Lupus.* 2005;14(9):742-6. doi: 10.1191/0961203305lu22120a
30. Fangtham M, Petri M. 2013 update: Hopkins lupus cohort. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(9):360. doi: 10.1007/s11926-013-0360-0
31. Motoki Y, Nojima J, Yanagihara M, et al. Anti-phospholipid antibodies contribute to arteriosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus through induction of tissue factor expression and cytokine production from peripheral blood mononuclear cells. *Thromb Res.* 2012;130(4):667-73. doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.048
32. Loeffen R, Spronk HM, ten Cate H. The impact of blood coagulability on atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1207-16. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04782.x
33. Boles J, Mackman N. Role of tissue factor in thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus.* 2010;19(4):370-8. doi: 10.1177/0961203309360810
34. Mayadas TN, Tsokos GC, Tsuboi N. Mechanisms of immune complex-mediated neutrophil recruitment and tissue injury. *Circulation.* 2009;120:2012-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.771170
35. Tsokos GC. Mechanisms of disease systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011;365:2110-21. doi: 10.1056/NEJMr1100359
36. Rajagopalan S, Somers EC, Brook RD, et al. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood.* 2004;103:3677-83. doi: 10.1182/blood-2003-09-3198
37. Ruiz-Limon P, Barbarroja N, Perez-Sanchez C, et al. Atherosclerosis and cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: effects of in vivo statin treatment. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1450-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204351
38. Thacker SG, Duquaine D, Park J, et al. Lupus-prone New Zealand Black/New Zealand White F1 mice display endothelial dysfunction and abnormal phenotype and function of endothelial progenitor cells. *Lupus.* 2010;19(3):288-99. doi: 10.1177/0961203309353773
39. Thacker SG, Zhao W, Smith CK, et al. Type I interferons modulate vascular function, repair, thrombosis, and plaque progression in murine models of lupus and atherosclerosis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2975-85. doi: 10.1002/art.34504
40. Trinchieri G. Type I interferon: friend or foe? *J Exp Med.* 2010;207(10):2053-63. doi: 10.1084/jem.20101664
41. Knight JS, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in lupus: insights and updates. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(5):597-605. doi: 10.1097/BOR.0b013e328363eba3
42. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532-5. doi: 10.1126/science.1092385
43. Brinkmann V, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? *J Cell Biol.* 2012;198(5):773-83. doi: 10.1083/jcb.201203170
44. Hakimi A, Furnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(21):9813-8. doi: 10.1073/pnas.0909927107
45. Leffler J, Martin M, Gullstrand B, et al. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease. *J Immunol.* 2012;188(7):3522-31. doi: 10.4049/jimmunol.1102404
46. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011;3(73):73ra20. doi: 10.1126/scitranslmed.3001201
47. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011;3(73):73ra19.
48. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2011;187(1):538-52. doi: 10.4049/jimmunol.1100450
49. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2007;357(24):2482-94. doi: 10.1056/NEJMr071014
50. Vieira-de-Abreu A, Campbell RA, Weyrich AS, et al. Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum. *Semin Immunopathol.* 2012;34(1):5-30. doi: 10.1007/s00281-011-0286-4
51. Tam LS, Fan B, Li EK, et al. Patients with systemic lupus erythematosus show increased platelet activation and endothelial dysfunction induced by acute hyperhomocysteinemia. *J Rheumatol.* 2003;30(7):1479-84.
52. Duffau P, Seneschal J, Nicco C, et al. Platelet CD154 potentiates interferon-alpha secretion by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med.* 2010;2(47):47ra63. doi: 10.1126/scitranslmed.3001001
53. Kaiser R, Li Y, Chang M, et al. Genetic risk factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2012;39(8):1603-10. doi: 10.3899/jrheum.111451
54. Chang YH, Lin IL, Tsay GJ, et al. Elevated circulatory MMP-2 and MMP-9 levels and activities in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Biochem.* 2008;41(12):955-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.04.012
55. Bahrehmand F, Vaisi-Raygani A, Kiani A, et al. Matrix metalloproteinase-2 functional promoter polymorphism G1575A is associated with elevated circulatory MMP-2 levels and increased risk of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2012;21(6):616-24. doi: 10.1177/0961203312436857
56. McMahon M, Grossman J, Skaggs B, et al. Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2428-37. doi: 10.1002/art.24677
57. Zampieri S, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Systemic lupus erythematosus, atherosclerosis, and autoantibodies. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:351-61. doi: 10.1196/annals.1361.077
58. Kawai VK, Solus JF, Oeser A, et al. Novel cardiovascular risk prediction models in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20(14):1526-34. doi: 10.1177/0961203311420317
59. Symmons DPM, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(7):399-408. doi: 10.1038/nrrheum.2011.75
60. Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, et al. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:881-7. doi: 10.1002/acr.20122
61. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthr Rheum.* 2013;43(1):77-95. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.002
62. Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. *Can J Cardiol.* 2009;25(10):567-79. doi: 10.1016/S0828-282X(09)7015-9
63. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, et al. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention—an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(12):1266-73. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.020

64. Pons-Estel GJ, Gonzalez LA, Zhang J, et al. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):817-22. doi: 10.1093/rheumatology/kep102
65. Gustafsson J, Simard JF, Gunnarsson I, et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):46. doi: 10.1186/ar3759
66. Nikpour M, Harvey PJ, Ibanez D, et al. High-sensitivity C-reactive protein as a marker of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3052-3. doi: 10.1002/art.34541
67. Wu GC, Liu HR, Leng RX, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2016;15(1):22-37. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.002
68. Tselios K, Sheane BJ, Gladman DD, Urowitz MB. Optimal monitoring for coronary heart disease risk in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *J Rheumatol*. 2016;43(1):54-65. doi: 10.3899/jrheum.150460
69. Petri M, Magder L. SLE cardiovascular risk equation. *Lupus*. 2013;22(1):3-5.
70. Jastrzebska M, Czok ME, Guzik P. Autoimmune diseases, their pharmacological treatment and the cardiovascular system. *Cardiol J*. 2013;20(6):569-76. doi: 10.5603/CJ.2013.0156
71. Fardet L. Corticosteroid-induced clinical adverse events: Frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol*. 2007;157:142-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07950.x
72. Nakajima A, Doki K, Homma M, et al. Investigation of glucocorticoid-induced side effects in patients with autoimmune diseases. *Yakugaku Zasshi*. 2009;129:445-50. doi: 10.1248/yakushi.129.445
73. Linos E, Fiorentino D, Lingala B. Atherosclerotic cardiovascular disease and dermatomyositis: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample survey. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:1-5. doi: 10.1186/ar4135
74. Tisseverasinghe A, Bernatsky S, Pineau C. Arterial events in persons with dermatomyositis and polymyositis. *J Rheumatol*. 2009;36:1-4. doi: 10.3899/jrheum.090061
75. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, et al. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension*. 2001;37(4):1075-82. doi: 10.1161/01.HYP.37.4.1075
76. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2399-406. doi: 10.1056/NEJMoa035471
77. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, et al. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol*. 1999;26(2):325-30.
78. Jung H, Bobba R, Su J, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010;62(3):863-8. doi: 10.1002/art.27289
79. Law G, Magder LS, Fang H, et al. Hydroxychloroquine Reduces Thrombosis (BOTH ARTERIAL AND VENOUS) in Systemic LUPUS Erythematosus, Particularly in Antiphospholipid Positive Patients. American College of Rheumatology 76th Annual Meeting; November 9-14, 2012. Washington, D.C.; 2012.
80. Linos E, Fiorentino D, Lingala B. Atherosclerotic cardiovascular disease and dermatomyositis: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample survey. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:1-5. doi: 10.1186/ar4135
81. Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology*. 2007;46:808-10. doi: 10.1093/rheumatology/kei402
82. Iudici M, Fasano S, Gabriele Falcone L, et al. Low-dose aspirin as primary prophylaxis for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a long-term retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1623-30. doi: 10.1093/rheumatology/kew231
83. Van Leuven SI, Mendez-Fernandez YV, Wilhelm AJ, et al. Mycophenolate mofetil but not atorvastatin attenuates atherosclerosis in lupus-prone LDLr(-/-) mice. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):408-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200071
84. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J*. 2015;36(8):482-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu403
85. Aprahamian T, Bonegio RG, Richez C, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist rosiglitazone ameliorates murine lupus by induction of adiponectin. *J Immunol*. 2009;182(1):340-6. doi: 10.4049/jimmunol.182.1.340
86. Zhao W, Thacker SG, Hodgins JB, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone improves cardiometabolic risk and renal inflammation in murine lupus. *J Immunol*. 2009;183(4):2729-40. doi: 10.4049/jimmunol.0804341
87. Suarez-Rojas JG, Medina-Urrutia AX, Jorge-Galarza E, et al. Pioglitazone improves the cardiovascular profile in patients with uncomplicated systemic lupus erythematosus: a double-blind randomized clinical trial. *Lupus*. 2012;21(1):27-35. doi: 10.1177/0961203311422096
88. Khattri S, Zandman-Goddard G. Statins and autoimmunity. *Immunol Res*. 2013;56(2-3):348-57. doi: 10.1007/s12026-013-8409-8
89. Willis R, Seif AM, McGwin G Jr, et al. Effects of statins on proinflammatory/prothrombotic biomarkers and on disease activity scores in SLE patients: data from LUMINA (LXXVI), a multiethnic US cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(2):162-7.
90. Lawman S, Mauri C, Jury EC, et al. Atorvastatin inhibits autoreactive B cell activation and delays lupus development in New Zealand black/white F1 mice. *J Immunol*. 2004;173(12):7641-6. doi: 10.4049/jimmunol.173.12.7641
91. Aprahamian T, Bonegio R, Rizzo J, et al. Simvastatin treatment ameliorates autoimmune disease associated with accelerated atherosclerosis in a murine lupus model. *J Immunol*. 2006;177(5):3028-34. doi: 10.4049/jimmunol.177.5.3028
92. Petri MA, Kiani AN, Post W, et al. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Ann Rheum Dis*. 2011;70:760-5. doi: 10.1136/ard.2010.136762
93. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et al. Use of atorvastatin in systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):285-96. doi: 10.1002/art.30645

Проатерогенные нарушения обмена липидов и липопротеидов крови у больных ревматоидным артритом

Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Новикова Д.С.

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 Владимировна Герасимова;
gerasimovaev@list.ru

Contact:
Elena Gerasimova;
gerasimovaev@list.ru

Поступила 14.07.2016

Ведущее значение в развитии атеросклеротического поражения сосудов при ревматоидном артрите (РА) отводят нарушениям в системе транспорта холестерина крови. В статье проанализирован липидный профиль крови у больных с нелеченым РА. Представлены данные о влиянии воспаления на проатерогенные нарушения обмена липидов и липопротеидов, обозначена необходимость изучения подфракций липопротеидов высокой плотности и их функции — обратного транспорта холестерина у больных РА — как более перспективного метода оценки сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; обмен липидов и липопротеидов крови; обратный транспорт холестерина.

Для ссылки: Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Проатерогенные нарушения обмена липидов и липопротеидов крови у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):311–320.

PROATHEROGENIC LIPID AND LIPOPROTEIN METABOLIC DISTURBANCES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS Gerasimova E.V., Popkova T.V., Novikova D.S.

Abnormalities in the blood cholesterol transport system play a leading role in the development of atherosclerotic vascular lesions in rheumatoid arthritis (RA). The article analyzes the lipid profile in patients with untreated RA. It gives data on the impact of inflammation on proatherogenic lipid and lipoprotein metabolic disturbances and defines the need to explore high-density lipoprotein subfractions and their functions, namely, reverse cholesterol transport in patients with RA as a more promising method for assessing cardiovascular risk.

Key words: rheumatoid arthritis; lipid and lipoprotein metabolism; reverse cholesterol transport.

For reference: Gerasimova EV, Popkova TV, Novikova DS. Proatherogenic lipid and lipoprotein metabolic disturbances in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):311–320 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-311-320>

Воспаление и проатерогенные нарушения обмена липидов и липопротеидов крови

Воспаление и липидные нарушения являются важнейшими компонентами атерогенеза, в значительной степени определяющими скорость прогрессирования и характер клинических проявлений атеросклероза [1]. Воспаление может носить первичный системный характер и приводить к нарушению обмена липидов и липопротеидов, но может развиваться и вторично в ответ на нарушения липидного обмена [2, 3]. Воспалительный процесс сопровождается цитокин-индуцированными изменениями метаболизма липидов и липопротеидов: повышаются уровни триглицеридов (ТГ) и жирных кислот, происходит структурная модификация липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [4–6], снижается концентрация холестерина (ХС) ЛПВП [7].

Ключевыми цитокинами, влияющими на липидный обмен, считаются фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 6 (ИЛ6) и интерферон γ (ИФН γ) [8–10]. ФНО α — один из основных медиаторов атерогенеза, поскольку он индуцирует дисфунк-

цию эндотелия, усиливает экспрессию клеточных молекул, способствующих миграции лейкоцитов в сосудистую стенку, участвует в дестабилизации атеросклеротической бляшки, подавляет антикоагулянтные и усиливает прокоагулянтные свойства сосудистого эндотелия, индуцирует нарушение сократимости миокарда и синтез С-реактивного белка (СРБ) [11, 12]. ФНО α экспрессируется на клетках сосудов и культивируемых макрофагах под воздействием окисленных ЛПНП, что может запускать и поддерживать воспалительный процесс на ранних стадиях развития атеросклероза [13, 14]. Под влиянием ФНО α активизируется нуклеарный фактор транскрипции каппа В (NF- κ B), контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, происходит миграция макрофагов, повышается экспрессия хемокинов, стимуляция молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 и пролиферация гладкомышечных клеток [15].

В ряде исследований продемонстрировано негативное влияние ФНО α на липидный обмен [16, 17]. Было показано, что ФНО α оказывает угнетающее действие на липопротеидлипазу (ЛПЛ), замедляет гидролиз ТГ, усиливает мобилизацию липидов из

жировых депо, что обуславливает проатерогенные изменения профиля липопротеидов крови [18]. Параллельно ФНО α стимулирует продукцию липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени, приводя к развитию гипертриглицеридемии и перемещению эфиров ХС с ЛПВП на ЛПОНП в обмен на ТГ [19].

Сходное действие оказывает ИЛ6. Влияние ИЛ6 на метаболизм липидов проявляется снижением концентрации аполипопротеидов (апо) А1, А2, В, уровня ХС за счет уменьшения концентрации ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, повышением уровня ТГ [20]. Особенно важно, что ИЛ6 повышает кардиоваскулярный риск, нарушая соотношение атерогенных и антиатерогенных липидов, липопротеидов и их белковых компонентов (апоВ/апоА1, ХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПВП/ХС ЛПНП) [21, 22].

Данные различных исследований указывают на экспрессию ИЛ6 и его рецепторов в зонах сосудистого русла, наиболее подверженных атеросклеротическому поражению (коронарные артерии, сосуды головного мозга, периферические артерии) [23, 24], а также на участие цитокина в повреждении кардиомиоцитов [25].

Обсуждается опосредованное участие провоспалительных цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) через повышение выработки острофазовых белков, в первую очередь СРБ [26].

Участие СРБ продемонстрировано на всех этапах атерогенеза: от инициации воспалительного процесса в сосудах до развития острого повреждения тканей при остром ишемическом/реперфузионном повреждении [27, 28]. Было показано, что нативный СРБ способен специфически связываться с ЛПНП в случае их модификации/окисления [29] или изменения пентамерной структуры СРБ на мономерную [30]. В свою очередь, связанный СРБ способен активировать комплемент и инициировать воспалительный процесс [31]. В ряде исследований, проведенных *in vitro*, убедительно продемонстрировано СРБ-опосредованная опсонизация ЛПНП с макрофагами посредством Fc γ -рецепторов [32–34]. Более того, депозиты СРБ, связанные с ЛПНП, выявлены в очагах атеросклеротических поражений и миокардиального повреждения, индуцированного ишемией и реперфузией [35, 36].

В течение последнего десятилетия важную роль в развитии воспаления и окислительного стресса на клеточном уровне отводят миелопероксидазе (МПО), гем-содержащему белку нейтрофилов [37]. Вырабатываемые МПО специфические продукты окисления в большом количестве содержатся в атеросклеротических бляшках [38]. Повышение активности МПО рассматривается как предиктор развития ишемической болезни сердца (ИБС) и внезапной коронарной смерти в общей популяции [39, 40].

Продукты катализируемых МПО реакций инициируют перекисное окисление липидов, вызывающих модификацию белков [38]. Под действием этого фермента усиливается экспрессия Р-селектина на поверхности тромбоцитов и существенно увеличивается формирование ими кислородных радикалов; МПО также взаимодействует с компонентами комплемента [41].

Считается, что МПО является мощным индуктором окисленных ЛПНП *in vivo*. Окисленные ЛПНП аккумулируются в макрофагах посредством сквенджер-рецепторов (SR-A, SR-B1) [42]. Другой мишенью МПО является апоА1 ЛПВП: окисляя этот липопротеид, МПО снижает его атеропротективные функции [43]. Модифицированные

ЛПВП менее эффективны в стимулировании обратного транспорта ХС (ОТХС) и быстро деградируются макрофагами. Макрофаги продолжают поглощать модифицированные липопротеиды, и развивается состояние, когда большое количество липидов аккумулируется внутриклеточно, приводя к формированию пенистых клеток. Пенистые клетки, в свою очередь, обладают провоспалительным эффектом, продуцируя цитокины, хемокины, ростовые факторы, а также стимулируют секрецию адгезивных молекул.

Воспалительный процесс может ослабить потенциальный антиатерогенный эффект ЛПВП, вызвать снижение уровня ЛПВП, редукцию антиоксидантной способности, уменьшить способность выведения ХС из клетки, что приводит к появлению провоспалительных ЛПВП (пвЛПВП) [44, 45]. Идентифицированы белки и ферменты, которые определяют провоспалительную активность ЛПВП. Содержание острофазовых белков, таких как сывороточный амилоид А, фибриноген, гаптоглобин, апоJ, факторы комплемента В, С3, С9, в пвЛПВП-комплексах повышено по сравнению с нормальными ЛПВП [46]. При хроническом воспалении сывороточный амилоид А, апоJ, панкреатическая фосфолипаза А2 находятся в сывотке крови в высоких концентрациях и могут вытеснять обычные компоненты ЛПВП: апоА1, белок, переносящий эфиры ХС (БПЭХС), лецитинхолестеринацилтрансферазу (ЛХАТ). Более того, наблюдаются изменения ацетилгидролазной активности ферментов ЛПВП: снижение уровня параоксоназы 1 и повышение содержания ацетилгидролазы фактора, активирующего тромбоциты (ФАТ). Вместе эти изменения будут способствовать формированию проатерогенного потенциала ЛПВП. Сравнительная характеристика нормальных и пвЛПВП представлена в табл. 1.

Протективный эффект ЛПВП связан не только с его противовоспалительными свойствами, способствующими защите ЛПНП от окисления, но и с возможностью улучшать ОТХС из клеток сосудистой стенки [47, 48].

Обратный транспорт холестерина

Концепция ОТХС была предложена J. Glomset в 1968 г., заключалась она в возврате свободного ХС в печень для последующей экскреции с желчью [49]. Впервые связь между механизмом ОТХС и развитием атеросклероза была описана R. Ross и J. Glomset в 1973 г. [50], предположившими, что атеросклеротические изменения в сосудах развиваются тогда, когда нарушается баланс между депонированием и удалением ХС из эндотелиальных клеток артерий после их повреждения [50]. Дальнейшее подтверждение этой концепции основывалось на выявлении обратной связи между концентрацией ЛПВП и сердечно-сосудистыми событиями, и акцент был сделан на увеличение количества ЛПВП как способа повышения клиренса ХС из артериальной стенки [51].

В 80–90-е годы прошлого века, с выявлением гетерогенности и трансформации ЛПВП, их связи с метаболизмом апоВ-содержащих липопротеидов, функционированием липид-переносящих белков плазмы, сформировались более детальные представления о последовательности процессов ОТХС. Было показано, что преимущественными акцепторами ХС из мембран периферических клеток являются ЛПВП₃. По мере захвата новых молекул ХС и их этерификации они увеличиваются в размере, постепенно

трансформируясь в подфракцию ЛПВП₂, меньшей плотности, где ХС, в виде эфиров, локализуется в ядре частицы. При этом часть эфиров ХС переходит к менее плотным фракциям, в основном ЛПОНП [52].

В последние годы понимание механизма ОТХС значительно расширилось в связи с уточнением роли клеточной мембраны в переносе ХС к ЛПВП [53]. Выявлены ранее неизвестные мембранные белки скэвенджер-рецептора класса В1 (SR-B1) и АТР-связывающего кассетного транспортера (ABC-A1), ассоциированные с регуляцией метаболизма липопротеидов и способностью клетки отдавать мембранный ХС [54–56].

С помощью этих белков-транспортеров клетка «избавляется» от целого ряда соединений — липидов, стероидов, попадающих в нее лекарств и др. [56, 57]. Из множества белков этого класса один — ABC-A1 — имеет непосредственное отношение к выведению мембранного ХС. Белок ABC-A1 был сначала обнаружен при исследовании мутантных видов кур с отсутствием ЛПВП, а затем у людей с болезнью Танжера — наследственным заболеванием, также характеризующимся отсутствием ЛПВП [56, 58]. Было показано, что фибробласты, выделенные из таких мутантных видов, не отдают ХС при инкубации с ЛПВП *in vitro* [59] — в условиях, когда обычно происходит отток мембранного ХС из клеток. Кроме того, при болезни Танжера в фибробластах и в плазме нарушен транспорт фосфолипидов (ФЛ) к апоА1 [58]. В дальнейших исследованиях было показано, что клетки тканей мышей с поврежденным или отсутствующим геном белка ABC-A1 не способны отдавать мембранный ХС. У таких животных наблюдалось накопление ХС в тканях, а в плазме крови был выраженный дефицит ЛПВП. У мышей, трансгенных по ABC-A1, наблюдалась противоположная тенденция — возрастание ЛПВП и выхода ХС из клеток [60, 61].

Результаты этих работ изменили представление о формировании ЛПВП. Если раньше считалось, что они образуются только внутри клетки (в основном в печени, меньше — в кишечнике), то открытие белка ABC-A1 позволило предположить возможность внеклеточного формирования ЛПВП в плазме крови, заключающегося в липидизации (т.е. в снабжении липидами — ФЛ и ХС) свободного апоА1 и, таким образом, «доставлении» его до готовой частицы ЛПВП. Было высказано предположение, что ABC-A1 инициирует первый этап ОТХС — выход из клетки ФЛ и ХС [56].

В серии работ лаборатории Rothblat (США) [62, 63] было убедительно показано, что активность выхода ХС из клеток определяется составом ФЛ ЛПВП. Так, при обогащении их фосфатидилхолином существенно повышался выход ХС из мембран клеток, особенно при высокой экспрессии SR-B1. По мнению Р. Yancey и соавт. [63], влияние SR-B1 на выход ХС состоит не в присоединении ЛПВП, а, главным образом, в изменении молекулярной упаковки ФЛ и ХС, облегчающей выход послед-

него из мембраны. Механизм же общей активации выхода фосфатидилхолином объясняют тем, что обогащенные им ЛПВП становятся лучшими акцепторами для уже покинувшего мембрану ХС.

У здоровых людей, имеющих широкий диапазон уровней ХС ЛПВП и апоА1, способность ЛПВП индуцировать эффлюкс ХС из макрофагов *in vitro* отрицательно коррелирует с показателями толщины интимы сонной артерии, независимо от концентраций ХС ЛПВП и апоА1 [64]. Новые данные американских исследователей позволили уточнить, почему сыворотки, содержащие ЛПВП или апоА1, обладают различным влиянием на выход ХС из макрофагальных клеток J774 в присутствии ингибитора АХАТ (ацил-КоА: холестерол ацилтрансферазы) [65]. Предварительно макрофаги были инкубированы со специфическими ингибиторами ABC-A1 и SR-B1. Авторы обнаружили, что, независимо от содержания ЛПВП, сыворотка способна существенно повысить ОТХС.

Способность сыворотки индуцировать ABC-A1-связанный ОТХС была снижена у пациентов с сахарным диабетом с микроальбуминемией и протеинурией; нарушение ОТХС авторы связали с низким уровнем преβ-1 ЛПВП [66]. Кроме того, деплеция преβ-1 ЛПВП, вызванная химазой (протеиназой, секретируемой тучными клетками), нарушала ABC-A1-связанный, но не SR-B1 ОТХС из макрофагов J774 [67].

Таким образом, появляется все больше доказательств, что определение подфракций ЛПВП и их функций, таких как ОТХС, является более перспективным при оценке сердечно-сосудистого риска, чем традиционные измерения ХС ЛПВП и апоА1.

Нарушения липидного профиля крови у больных ревматоидным артритом

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, с прогрессирующим течением,

Таблица 1 Сравнительная характеристика нормальных и провоспалительных ЛПВП

Нормальные (протективные) ЛПВП	Провоспалительные ЛПВП
Обратный транспорт ХС: • апоА1 и апоJ в ЛПВП транспортируют ХС из клеток артериальных сосудов и макрофагов на другие липиды и клетки печени для переработки и утилизации	Нарушения в обратном транспорте ХС: • функции апоА1 и апоJ нарушаются под воздействием окислительного стресса; • синтез липопротеидов редуцируется под воздействием воспаления
Антиоксидантная активность: • за счет энзимов ПОН1, ЛХАТ, ацилгидролазы ФАТ, глутатионпероксидазы	Прооксидантная активность: • нарушается связь ПОН1 с измененным апоА1; • уменьшается синтез энзимов под влиянием воспаления; • сывороточный амилоид А, церулоплазмин вытесняют обычные компоненты ЛПВП (апоА1, БПЭХ, ЛХАТ)
Противовоспалительная активность: • предотвращение образования окисленных ЛПНП и других провоспалительных липидов; • защита эндотелиальных клеток от экспрессии МХБ1; • уменьшение взаимодействия между Т-клетками и моноцитами	Провоспалительная активность: • способствуют окислению ЛПНП; • под действием цитокинов усиливается синтез МХБ-1

Примечание. ПОН1 — параоксоназа 1, ЛХАТ — лецитин-холестерин-ацилтрансфераза, ФАТ — фактор, активирующий тромбоциты, МХБ1 — моноцитарный хемотаксический белок 1.

развитием серьезных осложнений и тяжелой коморбидности, что приводит к ранней инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией [68]. Основную роль в развитии неблагоприятных исходов РА играют ССЗ [69].

Многочисленные исследования показывают, что риск возникновения ССЗ у пациентов с РА в 2 раза выше, чем в общей популяции [70, 71]. ССЗ могут предшествовать развитию РА [72], протекать бессимптомно и субклинически [73], с резким ростом осложнений (инфаркт миокарда — ИМ, внезапная коронарная смерть) после дебюта заболевания [74] и увеличением летальности на 50–60% по сравнению с общей популяцией [75].

Повышенный сердечно-сосудистый риск при РА обусловлен прежде всего хроническим воспалением, определенную роль играет накопление традиционных факторов риска (ФР) [76–79]. При этом ведущее значение в развитии атеросклеротического поражения сосудов при РА отводят нарушениям в системе транспорта ХС крови [80]. При интерпретации результатов исследования липидного спектра крови у больных РА необходимо учитывать особенности самого заболевания и влияние противоревматической терапии.

Результаты исследований, посвященных нарушениям липидно-белкового спектра крови при РА, носят противоречивый характер. С одной стороны, большинство работ продемонстрировало снижение концентрации общего ХС, ХС ЛПВП и повышение индекса атерогенности (ИА) у пациентов с активным и нелеченым РА по сравнению со здоровым контролем [81–85]. Так, по данным Е. Chou и соавт. [86], ранняя стадия РА ассоциируется с нормальным или даже сниженным уровнем ХС и ТГ сыворотки крови, что в связи с более выраженным уменьшением содержания ХС ЛПВП определяет неблагоприятное значение ИА.

Аналогичные данные получены при анализе липидного спектра крови у больных с нелеченым РА, включенных в исследование РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите). Выявлено снижение уровня ХС и ХС ЛПВП и увеличение ИА у больных РА по сравнению с лицами без ревматических заболеваний (табл. 2).

Примечательно, что при высокой активности РА определяются наиболее низкие уровни ХС ЛПНП и ХС ЛПВП [81, 87]. Ассоциация низкого уровня ХС и ХС ЛПНП с повышенным сердечно-сосудистым риском у пациентов с РА была названа «липидным парадоксом» [85, 88].

В других исследованиях, напротив, обнаружили более высокие уровни ХС, ХС ЛПНП, ТГ и, в меньшей

степени, низкие уровни ХС ЛПВП, что привело к значительному повышению ИА у пациентов с ранним РА по сравнению со здоровыми лицами [89, 90]. Выявлено, что уровни ХС и ТГ повышаются еще до возникновения клинических проявлений РА, а последующее развитие хронического воспаления может приводить к снижению данных показателей [86]. Снижение апоА1 оказалось предиктором развития РА у АЦЦП-позитивных лиц [относительный риск (ОР) 0,52, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,29–0,92] [91].

Яд публикаций свидетельствует о связи показателей липидного спектра крови с острофазовыми белками. Y. Park и соавт. [92] при изучении липидных нарушений у нелеченых больных РА выявили ассоциацию концентраций ХС ЛПВП и апоА1 с СРБ ($R=-0,35$, $R=-0,44$ соответственно; $p<0,01$). В другой работе у больных РА с высокими показателями СРБ и СОЭ были обнаружены низкие уровни ХС ЛПВП [93]. Снижение содержания ХС ЛПВП и апоА1 сыворотки крови больных РА ассоциировалось с высоким уровнем СРБ, с позитивностью по ревматоидному фактору и синовитом суставов кистей [94, 95]. В недавнем исследовании S. Attar [96] выявил связь уровня ХС с СРБ и DAS28. Взаимосвязь между СРБ, инсулинорезистентностью, уровнем ХС и ТГ была обнаружена у пациентов с РА, в отличие от больных остеоартритом (ОА) [97].

Другие авторы не показали различий между липидным профилем больных РА и здоровых лиц [98, 99]. Мета-анализ ФР ССЗ при РА продемонстрировал отсутствие различий распространенности гиперхолестеринемии у больных РА и здорового контроля [отношение шансов (ОШ) 0,84; 95% ДИ 0,67–1,04], хотя более низкий уровень ХС ЛПВП был у пациентов с РА [98].

Кроме того, получены данные ретроспективного анализа, свидетельствующие о более благоприятных изменениях липидного спектра крови у больных РА по сравнению с пациентами с ОА: при РА отмечались более низкие уровни ХС, ХС ЛПНП и ТГ и высокие — ХС ЛПВП; реже, чем при ОА, выявлялась гиперхолестеринемия (33 и 45% соответственно; $p<0,001$) [100].

Таким образом, по данным литературы (табл. 3), концентрации ХС и ХС ЛПНП у пациентов с РА либо повышаются еще до развития клинических проявлений РА с последующим снижением на фоне хронического воспаления, либо не изменяются. Уровни ХС ЛПВП у пациентов с РА практически во всех исследованиях снижены. Однако количественное определение содержания липидов и липопротеидов крови не позволяет достоверно прогнозировать развитие атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с ревматическими заболеваниями [80].

В последние годы в работах, посвященных изучению роли липидного обмена в развитии атеросклеротического поражения сосудов, акцент делается не на количественные, а на качественные изменения липидов и липопротеидов. Большое значение отводится определению ОТХС ЛПВП как более перспективному методу оценки сердечно-сосудистого риска в популяции, чем традиционные измерения ХС ЛПВП [104, 105].

Таблица 2 Липидный спектр крови у больных ранним РА и в контроле (исследование РЕМАРКА), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Больные РА (n=74)	Контрольная группа (n=30)
ХС, ммоль/л	5,22 [4,63; 5,98]	5,88 [5,45; 6,63]*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,41 [2,84; 4,14]	3,78 [3,53; 4,26]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,32 [1,03; 1,62]	1,73 [1,43; 1,97]*
ТГ, ммоль/л	1,13 [0,86; 1,63]	1,03 [0,85; 1,39]
ИА (общий ХС/ХС ЛПВП)	3,93 [3,2; 5,19]	2,85 [3,2; 5,19]*

Примечание. * $p<0,01$.

Таблица 3 Липидный спектр крови у больных РА в сравнении с контролем

Исследование	Год	Число больных/ контроль	Результат исследования
M. Lazarevic и соавт. [81]	1992	69/65	↓ ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, более выраженные у больных с высокой активностью РА
Y. Park и соавт. [92]	1999	42/42	↓ ХС ЛПВП и апоА1, ↑ ЛП(а) и ИА, найдены отрицательные корреляции ХС ЛПВП и СРБ ($R=-0,35$), апоА1 и СРБ ($R=-0,44$)
E. Hurt-Camejo и соавт. [98]	2001	31/28	ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, апоВ, апоА1 не менялись. ↑ подфракции ЛПНП ₁ , ↓ ЛПВП ₂
S. Kim и соавт. [83]	2004	54/50	↓ ХС, ХС ЛПНП
H. Choi и соавт. [94]	2005	104/NHANES* (>60 лет)	↓ ХС ЛПВП и апоА1, выявлена связь с СРБ, позитивностью по ревматоидному фактору и синовитом кистей
D. White и соавт. [93]	2006	204/75	↑ ХС, ХС ЛПНП; ↓ ХС ЛПВП; ↑ ИА, найдены отрицательные корреляции между ХС ЛПВП и СРБ, ХС ЛПВП и СОЭ и положительная – ХС ЛПНП и СОЭ
A. Georgiadis и соавт. [89]	2006	58/63	↑ ХС, ХС ЛПНП и ТГ; ↓ ХС ЛПВП; ↑ ИА
A. Gonzalez и соавт. [101]	2007	603/603	Различий не выявлено
T.B. Попкова и соавт. [102]	2007	84/15	↑ ТГ, апоА1; ↓ ХС ЛПНП; ХС и ХС ЛПВП не различались
E. Myasoedova и соавт. [81]	2010	577/540	↓ ХС, ХС ЛПНП за 5 лет до развития РА
J. Boyer и соавт. [99]	2011	2956/3713	↓ ХС ЛПВП
K. Liao и соавт. [85]	2013	2005/ NHANES*	↓ ХС и ХС ЛПНП
РЕМАРКА	2015	74/30	↓ ХС, ХС ЛПВП, ↑ ИА
F. Pozzi и соавт. [103]	2015	30/30	ХС, ХС ЛПНП, ТГ, апоА1 не различались, ↑ ХС ЛПВП, апоЕ, ↓ апоВ
V. Chavan и соавт. [90]	2015	50/50	↑ ХС, ХС ЛПНП; ↓ ХС ЛПВП
K. Govindan и соавт. [95]	2015	30/30	↓ ХС ЛПВП и апоА1, ↑ ИА

Примечание. * NHANES – национальная база США (National Health and Nutrition Examination Surveys).

Гетерогенность и функции липопротеидов высокой плотности у больных ревматоидным артритом

Исследования, проведенные в различных популяциях (среди солдат-ветеранов [106], женщин в постменопаузе [107], в финских семьях с низким уровнем ЛПВП [108]), показали, что подклассы ЛПВП являются лучшими предикторами развития ИБС, чем концентрация ХС ЛПВП сыроворотки. Низкие уровни ЛПВП₂ и ЛПВП₃ являются независимыми предикторами развития ИБС, причем низкий уровень ЛПВП₂ ассоциируется с наибольшим риском ИБС [109, 110].

Первая работа по определению подфракций ЛПВП у больных РА была проведена E. Hurt-Camejo и соавт. [98] в 2001 г., констатируется снижение содержания ЛПВП₂ у больных РА по сравнению со здоровыми лицами, концентрации же ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, апоВ, апоА1 при этом не различались. В исследовании E. Arts и соавт. [111] выявлены более низкие уровни ЛПВП₂ и ЛПВП₃ у пациентов с РА (особенно у женщин) по сравнению со здоровым контролем. В работе продемонстрировано умеренное влияние активности РА на уровень ЛПВП₂: так, концентрация ЛПВП₂ снижалась на 0,06 ммоль/л при повышении DAS28 с поправкой на пол, возраст, длительность РА и использование глюкокортикоидов (ГК).

Воспалительный процесс при РА может ослабить потенциальный противоматерогенный эффект ЛПВП, вызвать снижение уровня ХС ЛПВП, редукцию антиоксидантной способности, уменьшить способность выведения ХС из клетки, что приводит к появлению пЛПВП [45, 112]. пЛПВП были выявлены в крови больных ИБС [47], РА и системной красной волчанкой (СКВ) [113].

В работе C. Charles-Schoeman и соавт. [114] было показано, что у больных РА чаще, чем у здоровых лиц, обнаруживались пЛПВП (20 и 4% соответственно; $p<0,006$). Пациенты с РА, в крови которых выявлялись пЛПНП,

имели более высокие показатели активности системного воспаления (DAS28, HAQ, число эрозий), а также повышенные уровни гаптоглобина, гемоглобина, апоА1 и МПО по сравнению с пациентами с РА, в крови которых выявлялись противовоспалительные ЛПВП. Умеренная корреляция наблюдалась между активностью РА по DAS28 и пЛПВП ($r=0,54$; $p<0,0001$). Активность фермента ЛХАТ, участвующего в ОТХС, была особенно низкой у пациентов с РА, имевших пЛПВП. Многофакторный анализ показал, что возраст, активность болезни, эрозивные процессы, некавказоидная раса и курение ассоциировались с пЛПВП.

Дальнейшее изучение состава пЛПВП у больных РА позволило установить, что содержание острофазовых белков (сыровоточного амилоида А, фибриногена, гаптоглобина, апоJ, факторов комплемента В, С3, С9) в них повышено по сравнению с нормальными ЛПВП [115]. Более того, наблюдаются изменения ацетилгидролазной активности энзимов ЛПВП: снижение уровня ПОН 1 и повышение содержания ацетилгидролазы ФАТ. Вместе эти изменения определяют проатерогенный потенциал ЛПВП у больных РА.

Снижению атеропротективного действия ЛПВП при РА может способствовать МПО – фермент нейтрофилов, играющий ключевую роль в развитии воспаления и окислительного стресса [37]. В ряде исследований продемонстрировано увеличение содержания и повышение активности МПО у больных РА по сравнению со здоровым контролем и пациентами с другими ревматическими заболеваниями (СКВ, болезнь Шегрена, анкилозирующий спондилит, ОА) [116–119]. При этом повышение активности МПО ассоциировалось с высокой активностью заболевания и увеличением уровня маркеров системного воспаления (СОЭ, СРБ) [116, 118]. У нелеченых больных РА активность МПО синовиальной жидкости оказалась выше по сравнению с пациентами, получающими терапию. Кроме того, у нелеченых больных уровень и активность МПО коррелировали с концентрацией ИЛ8, ИЛ18 [119].

В работе С. Charles-Schoeman и соавт. [120] у больных с высокой активностью РА выявлено повышение активности плазменной МПО, ассоциированное со снижением атеропротективных свойств ЛПВП: с низким ОТХС ($r=-0,35$; $p=0,03$) и ростом антиоксидантной функции ЛПВП ($r=0,42$; $p=0,007$). В исследовании А. Vivekanandan-Giri и соавт. [117] продемонстрированы более высокие уровни МПО, МПО-окисленных ЛПВП и уменьшение ОТХС у больных РА по сравнению со здоровыми донорами. Оказалось, что только уровень МПО-окисленных ЛПВП сыворотки крови ассоциировался с развитием ССЗ у больных РА. Эти наблюдения подтверждают гипотезу о том, что уровень и структура окисленного ЛПВП могут служить уникальными маркерами высокого риска развития ССЗ.

Эффективность ОТХС зависит и от концентраций плазменных белков, переносящих липиды. В Фрамингемском исследовании 2013 г. [121] низкий уровень БПЭХС ассоциировался со значимым повышением риска развития ССЗ у мужчин. I. Ferraz-Amaro и соавт. [122] у больных РА выявили снижение активности и массы БПЭХС по сравнению со здоровым контролем; наиболее низкими эти показатели были у больных РА, получающих ГК.

I. Voloshyna и соавт. [123] в эксперименте показали, что в присутствии плазмы больных РА, в отличие от здоровых доноров, повышалась экспрессия гена-транспортера ХС (CD36, LOX-1 и CXCL16) в THP-1 макрофагах, приводящая к дополнительному накоплению в них липидов и ускорению трансформации в пенные клетки. С другой стороны, плазма больных РА обладала способностью снижать экспрессию протеинов — участников ОТХС (ABC-A1, ABC-G1 и 27-гидролазы), что отрицательно сказывалось на процессе выхода ХС из макрофагов. Таким образом, воздействие плазмы пациентов с РА нарушало гомеостаз липидов и ускоряло образование пенных клеток.

Исследование, посвященное изучению ОТХС из макрофагов *in vitro*, не выявило различий между пациентами с РА ($40,2 \pm 11,1\%$) и здоровыми донорами ($39,5 \pm 8,9\%$), сопоставимыми по полу и возрасту [120]. Однако при высокой активности РА ($DAS28 > 5,1$) оказалось, что ОТХС был ниже, чем у больных с ремиссией. О связи высокой активности РА с подавлением ОТХС могут свидетельствовать и обнаруженные в работе обратные корреляции ОТХС с $DAS28$ ($r=-0,39$; $p=0,01$) и $СОЭ$ ($r=-0,41$; $p<0,001$). Многофакторный анализ выявил, что курение, диабет, увеличение $СОЭ$ и прием ГК ассоциировались с нарушениями ОТХС.

В работе К. Liao и соавт. [124] изучена динамика липидного спектра крови и ОТХС у 90 больных РА с уровнем $СРБ \geq 10$ мг/л. При его снижении на 23,5 мг/л через 1 год после начала наблюдения содержание ХС ЛПВП увеличилось на 7,2% ($p=0,02$), ОТХС улучшился на 5,7% ($p=0,002$). Снижение концентрации $СРБ$ сопровождалось повышением уровня апоА1 ($r=0,27$; $p=0,01$) и ОТХС ($r=0,24$;

$p=0,002$). Авторы не связывают изменения в липидном спектре крови с терапией РА, так как они наблюдались при различных схемах применения БПВП и ингибиторов ФНО α .

В ряде крупных исследований [79, 125] убедительно показано, что высокие уровни $СРБ$ и $СОЭ$ при РА ассоциируются с развитием сердечно-сосудистых событий. В отношении связи ИБС с нарушениями липидного обмена результаты не столь однозначны. Так, в работе J. Zhang и соавт. [79] у пациентов с уровнем $СРБ > 10$ мг/л выявлено двукратное увеличение риска развития ИМ ($ОР=2,12$; 95% ДИ 1,02–4,38) по сравнению с пациентами с $СРБ < 1$ мг/л. Содержание ХС ЛПВП $\geq 1,6$ ммоль/л было ассоциировано с уменьшением риска ИМ ($ОР=0,37$; 95% ДИ 0,21–0,66). Хотя связи уровня ХС ЛПВП с сердечно-сосудистыми событиями обнаружено не было, наиболее низкий риск ИМ отмечался при содержании ХС ЛПВП ниже 2,6 ммоль/л. В другом исследовании [125] также отмечалось, что при высоком уровне $СРБ (> 2,17$ мг/дл) и $СОЭ (> 47$ мм/ч) риск развития ИМ ($ОР=2,43$; 95% ДИ 1,77–3,33 и $ОР=1,87$; 95% ДИ 1,39–2,52) и инсульта ($ОР=2,02$; 95% ДИ 1,32–3,08 и $ОР=2,00$; 95% ДИ 1,26–3,18 соответственно) был выше, чем при низких значениях этих показателей ($< 0,26$ мг/дл и < 8 мм/ч соответственно). Ассоциаций между гиперхолестеринемией и развитием сердечно-сосудистых событий не наблюдалось. Напротив, выявленная в исследовании обратная связь высокого уровня ХС ЛПВП (≥ 54 мг/дл) с возникновением ИМ ($ОР=0,68$; 95% ДИ 0,55–0,85) и инсульта ($ОР=0,69$; 95% ДИ 0,50–0,96), позволила авторам прийти к выводу о необходимости разработки более совершенных методов оценки липидных нарушений для прогнозирования будущего риска ИБС у пациентов с РА.

Результаты, полученные в этих исследованиях, позволяют объяснить парадокс в ассоциации между уровнями липидов и риском развития ССЗ при РА. У больного РА с низким уровнем ХС ЛПВП и высоким содержанием $СРБ$ за счет нарушения ОТХС риск развития ССЗ будет выше, чем у пациента с более высоким уровнем ХС ЛПВП, но с хорошо контролируемой болезнью и нормальной функцией ЛПВП. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения проатерогенных нарушений липидного обмена для оценки риска развития ССЗ у больных РА и другими ревматическими заболеваниями.

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 одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005 Apr 21;352(16):1685–95. doi: 10.1056/NEJMr043430
2. Read TE, Grunfeld C, Kumwenda ZL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins prevent septic death in rats. *J Exp Med.* 1995 Jul 1;182(1):267–72. doi: 10.1084/jem.182.1.267
3. Hardardottir I, Kunitake ST, Moser AH, et al. Endotoxin and cytokines increase hepatic messenger RNA levels and serum concentrations of apolipoprotein J (clusterin) in Syrian hamsters. *J Clin Invest.* 1994 Sep;94(3):1304–9. doi: 10.1172/JCI117449
4. Memon RA, Staphrans I, Noor M, et al. Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Jun;20(6):1536–42. doi: 10.1161/01.ATV.20.6.1536

5. Haas MJ, Mooradian AD. Regulation of high-density lipoprotein by inflammatory cytokines: establishing links between immune dysfunction and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010 Feb;26(2):90-9. doi: 10.1002/dmrr.1057
6. Straub RH, Cutolo M, Buttgerief F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med*. 2010 Jun;267(6):543-60. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02218.x. Epub 2010 Jan 28.
7. McGillicuddy FC, de la Llera Moya M, Hinkle CC, et al. Inflammation impairs reverse cholesterol transport *in vivo*. *Circulation*. 2009 Mar 3;119(8):1135-45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.810721. Epub 2009 Feb 16.
8. Wu Y, Cui J, Bao X, et al. Triptolide attenuates oxidative stress, NF-kappaB activation and multiple cytokine gene expression in murine peritoneal macrophage. *Int J Mol Med*. 2006 Jan;17(1):141-50.
9. Kralova A, Kralova Lesna I, Poledne R. Immunological aspects of atherosclerosis. *Physiol Res*. 2014;63 Suppl 3:S335-42.
10. Lahoute C, Herbin O, Mallat Z, Tedgui A. Adaptive immunity in atherosclerosis: mechanisms and future therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Jun;8(6):348-58. doi: 10.1038/nrcardio.2011.62. Epub 2011 Apr 19.
11. Adibhatla RM, Dempsey R, Hatcher JF. Integration of cytokine biology and lipid metabolism in stroke. *Front Biosci*. 2008 Jan 1;13:1250-70. doi: 10.2741/2759
12. Akita K, Isoda K, Shimada K, Daida H. Di-peptidyl-peptidase-4 inhibitor, alogliptin, attenuates arterial inflammation and neointimal formation after injury in low-density lipoprotein (LDL) receptor-deficient mice. *J Am Heart Assoc*. 2015 Mar 13;4(3):e001469. doi: 10.1161/JAHA.114.001469
13. Jovinge S, Ares MP, Kallin B, Nilsson J. Human monocytes/macrophages release TNF-alpha in response to Ox-LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996 Dec;16(12):1573-9. doi: 10.1161/01.ATV.16.12.1573
14. Niemann-Jönsö A, Dimayuga P, Jovinge S, et al. Accumulation of LDL in rat arteries is associated with activation of tumor necrosis factor-alpha expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Oct;20(10):2205-11. doi: 10.1161/01.ATV.20.10.2205
15. Zhou Z, Connell MC, MacEwan DJ. TNFR1-induced NF-kappaB, but not ERK, p38MAPK or JNK activation, mediates TNF-induced ICAM-1 and VCAM-1 expression on endothelial cells. *Cell Signal*. 2007 Jun;19(6):1238-48. doi: 10.1016/j.cellsig.2006.12.013. Epub 2007 Jan 18.
16. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993 Jan 1;259(5091):87-91. doi: 10.1126/science.7678183
17. Kaplon-Cieslicka A, Postula M, Rosiak M, et al. Association of adipokines and inflammatory markers with lipid control in type 2 diabetes. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(6):414-23. doi: 10.20452/pamw.2880. Epub 2015 May 15.
18. Jovinge S, Hamsten A, Tornvall P, et al. Evidence for a role of tumor necrosis factor alpha in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. *Metabolism*. 1998 Jan;47(1):113-8. doi: 10.1016/S0026-0495(98)90203-7
19. Ahmed W, Orasanu G, Nehra V, et al. High-density lipoprotein hydrolysis by endothelial lipase activates PPARalpha: a candidate mechanism for high-density lipoprotein-mediated repression of leukocyte adhesion. *Circ Res*. 2006 Mar 3;98(4):490-8. doi: 10.1161/01.RES.0000205846.46812.be. Epub 2006 Jan 26.
20. Ettinger WH Jr, Sun WH, Binkley N, et al. Interleukin-6 causes hypocholesterolemia in middle-aged and old rhesus monkeys. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995 May;50(3):M137-40. doi: 10.1093/gerona/50A.3.M137
21. Lazzarini PE, Lorenzini S, Selvi E, et al. Simvastatin inhibits cytokine production and nuclear factor-kB activation in interleukin 1β-stimulated synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheum*. 2007;25:696-700.
22. Yokota K, Miyoishi F, Miyazaki K, et al. High concentration simvastatin induces apoptosis in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:193-200.
23. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J*. 2008 Jul;10(7):494-8.
24. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014 Mar;35(9):540-3. doi: 10.1093/eurheartj/ehu398. Epub 2013 Nov 7.
25. Cheng HF, Feng Y, Jiang DM, et al. Protective function of tocilizumab in human cardiac myocytes ischemia reperfusion injury. *Asian Pac J Trop Med*. 2015 Jan;8(1):48-52. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60186-3
26. Zimmermann O, Li K, Zaczekiewicz M, et al. C-reactive protein in human atherogenesis: facts and fiction. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:561428. doi: 10.1155/2014/561428. Epub 2014 Apr 1.
27. Agrawal A, Gang TB, Rusinol AE. Recognition functions of pentameric C-reactive protein in cardiovascular disease. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:319215. doi: 10.1155/2014/319215. Epub 2014 May 19.
28. Strang F, Schunkert H. C-reactive protein and coronary heart disease: all said – is not it? *Mediators Inflamm*. 2014;2014:757123. doi: 10.1155/2014/757123. Epub 2014 Apr 7.
29. Fu T, Borensztajn J. Macrophage uptake of low-density lipoprotein bound to aggregated C-reactive protein: possible mechanism of foam-cell formation in atherosclerotic lesions. *Biochem J*. 2002 Aug 15;366(Pt 1):195-201. doi: 10.1042/bj20020045
30. Wang MS, Black JC, Knowles MK, Reed SM. C-reactive protein (CRP) aptamer binds to monomeric but not pentameric form of CRP. *Anal Bioanal Chem*. 2011 Sep;401(4):1309-18. doi: 10.1007/s00216-011-5174-1. Epub 2011 Jul 2.
31. Singh SK, Suresh MV, Hammond DJ Jr, et al. Binding of the monomeric form of C-reactive protein to enzymatically-modified low-density lipoprotein: effects of phosphoethanolamine. *Clin Chim Acta*. 2009 Aug;406(1-2):151-5. doi: 10.1016/j.cca.2009.06.018. Epub 2009 Jun 21.
32. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001 Mar 6;103(9):1194-7. doi: 10.1161/01.CIR.103.9.1194
33. Manolov DE, Röcker C, Hombach V, et al. Ultrasensitive confocal fluorescence microscopy of C-reactive protein interacting with FcγγRIIa. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Dec;24(12):2372-7. doi: 10.1161/01.ATV.0000147407.17137.02. Epub 2004 Oct 14.
34. Li SF, Hu YW, Zhao JY, et al. Ox-LDL upregulates CRP expression through the IGF2 pathway in THP-1 macrophages. *Inflammation*. 2015 Apr;38(2):576-83. doi: 10.1007/s10753-014-9964-4
35. Zhang YX, Cliff WJ, Schoeffl GI, Higgins G. Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1999 Aug;145(2):375-9. doi: 10.1016/S0021-9150(99)00105-7
36. Pegues MA, McCrory MA, Zarjou A, Szalai AJ. C-reactive protein exacerbates renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013 Jun 1;304(11):F1358-65. doi: 10.1152/ajprenal.00476.2012. Epub 2013 Mar 27.
37. Anatoliotakis N, Deftereos S, Bouras G, et al. Myeloperoxidase: expressing inflammation and oxidative stress in cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem*. 2013;13(2):115-38. doi: 10.2174/1568026611313020004
38. Podrez EA, Abu-Soud HM, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*. 2000 Jun 15;28(12):1717-25. doi: 10.1016/S0891-5849(00)00229-X
39. Brennan ML, Penn MS, van Lente F, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med*. 2003 Oct 23;349(17):1595-604. doi: 10.1056/NEJMoa035003

40. Salonen I, Huttunen K, Hirvonen MR, et al. Serum myeloperoxidase is independent of the risk factors of atherosclerosis. *Coron Artery Dis.* 2012 Jun;23(4):251-8. doi: 10.1097/MCA.0b013e328353a676
41. O'Flynn J, Dixon KO, Faber Krol MC, et al. Myeloperoxidase directs properdin-mediated complement activation. *J Innate Immun.* 2014;6(4):417-25. doi: 10.1159/000356980. Epub 2013 Dec 20.
42. Delporte C, van Antwerpen P, Vanhamme L, et al. Low-density lipoprotein modified by myeloperoxidase in inflammatory pathways and clinical studies. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:971579. doi: 10.1155/2013/971579. Epub 2013 Jul 24.
43. Getz GS, Reardon CA. Myeloperoxidase-mediated dysfunctional high-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Apr;34(4):695-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303282
44. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest.* 1995 Dec;96(6):2758-67. doi: 10.1172/JCI118345
45. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, et al. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza A infection. *Circulation.* 2001 May 8;103(18):2283-8. doi: 10.1161/01.CIR.103.18.2283
46. Watanabe J, Charles-Schoeman C, Miao Y, et al. Proteomic profiling following immunoaffinity capture of high-density lipoprotein: association of acute-phase proteins and complement factors with proinflammatory high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 Jun;64(6):1828-37. doi: 10.1002/art.34363. Epub 2012 Jan 9.
47. Ansell BJ, Fonarow GC, Fogelman AM. The paradox of dysfunctional high-density lipoprotein. *Curr Opin Lipidol.* 2007 Aug;18(4):427-34. doi: 10.1097/MOL.0b013e3282364a17
48. Besler C, Heinrich K, Riwayanto M, et al. High-density lipoprotein-mediated anti-atherosclerotic and endothelial-protective effects: a potential novel therapeutic target in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2010 May;16(13):1480-93. doi: 10.2174/138161210791051013
49. Glomset JA. The plasma lecithin: cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res.* 1968;9:155-67.
50. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science.* 1973 Jun 29;180(4093):1332-9. doi: 10.1126/science.180.4093.1332
51. Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet.* 1975;1:16-9. doi: 10.1016/S0140-6736(75)92376-4
52. Yamashita S, Sakai N, Hirano K, et al. Roles of plasma lipid transfer proteins in reverse cholesterol transport. *Review. Front Biosci.* 2001 Mar 1;6:D366-87. doi: 10.2741/A616
53. Rothblat GH, Phillips MC. High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol.* 2010 Jun;21(3):229-38. doi: 10.1097/MOL.0b013e328338472d
54. Ji Y, Jian B, Wang N, et al. Scavenger receptor BI promotes high density lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux. *J Biol Chem.* 1997 Aug 22;272(34):20982-5. doi: 10.1074/jbc.272.34.20982
55. Климов АН, Никульчева НГ. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Санкт-Петербург: Питер; 1999 [Klimov AN, Nikul'cheva NG. *Obmen lipidov i lipoproteidov i ego narusheniya* [Exchange of lipids and lipoproteins and its violation]. Sankt-Peterburg: Piter; 1999].
56. Attie AD, Kastelein JP, Hayden MR. Pivotal role of ABCA1 in reverse cholesterol transport influencing HDL levels and susceptibility to atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2001 Nov;42(11):1717-26.
57. Brunham LR, Kruit JK, Iqbal J, et al. Intestinal ABCA1 directly contributes to HDL biogenesis in vivo. *J Clin Invest.* 2006;116:1052-62. doi: 10.1172/JCI27352
58. Von Eckardstein A, Chirazi A, Schuler-Lüttmann S, et al. Plasma and fibroblasts of Tangier disease patients are disturbed in transferring phospholipids onto apolipoprotein A-I. *J Lipid Res.* 1998 May;39(5):987-98.
59. Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *J Lipid Res.* 2001 Jul;42(7):1007-17. doi: 10.1101/gr.gr-1649r
60. Wang N, Silver DL, Thiele C, Tall AR. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) functions as a cholesterol efflux regulatory protein. *J Biol Chem.* 2001 Jun 29;276(26):23742-7. doi: 10.1074/jbc.M102348200
61. Ragozin S, Niemeier A, Laatsch A, et al. Knockdown of hepatic ABCA1 by RNA interference decreases plasma HDL cholesterol levels and influences postprandial lipemia in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1433-8. doi: 10.1161/01.ATV.0000166616.86723.d0
62. Yancey PG, de la Llera-Moya M, Swarnakar S, et al. High density lipoprotein phospholipid composition is a major determinant of the bi-directional flux and net movement of cellular free cholesterol mediated by scavenger receptor BI. *J Biol Chem.* 2000 Nov 24;275(47):36596-604. doi: 10.1074/jbc.M006924200
63. Yancey PG, de la Llera-Moya M, Drazul-Schrader D, et al. The ability to promote efflux via ABCA1 determines the capacity of serum specimens with similar high-density lipoprotein cholesterol to remove cholesterol from macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Apr;30(4):796-801. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.199158
64. Cuchel M, Rader DJ. Macrophage reverse cholesterol transport: key to the regression of atherosclerosis? *Circulation.* 2006;113(21):2548-55.
65. De la Llera-Moya M, Drazul-Schrader D, Asztalos BF, et al. The ability to promote efflux via ABCA1 determines the capacity of serum specimens with similar high-density lipoprotein cholesterol to remove cholesterol from macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Apr;30(4):796-801. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.199158. Epub 2010 Jan 14.
66. Zhou H, Tan KCB, Shiu SWM, Wong Y. Cellular cholesterol efflux to serum is impaired in diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24:617-23. doi: 10.1002/dmrr.895
67. Favari E, Lee M, Calabresi L, et al. Depletion of pre-beta-high density lipoprotein by human chymase impairs ATP-binding cassette transporter A1- but not scavenger receptor class B type I-mediated lipid efflux to high density lipoprotein. *J Biol Chem.* 2004;279:9930-6. doi: 10.1074/jbc.M312476200
68. 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].
69. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Oct;52(10):1809-17. doi: 10.1093/rheumatology/ket224. Epub 2013 Jun 27.
70. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003 Mar 11;107(9):1303-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000054612.26458.B2
71. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012 Sep;71(9):1524-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726
72. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):402-11. doi: 10.1002/art.20853

73. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Leirisalo-Repo M. Cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(2):131-5. doi: 10.3109/03009742.2012.723747. Epub 2012 Dec 18.
74. Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med*. 2010 Dec;268(6):578-85. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02260.x
75. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):325-31. doi: 10.1136/ard.2009.113696. Epub 2009 Sep 22.
76. Dessein PH, Joffe BI. When is a patient with rheumatoid arthritis at risk for cardiovascular disease? *J Rheumatol*. 2006 Feb;33(2):201-3.
77. Kaplan MJ. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: assessment, prevention, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 May;36(2):405-26. doi: 10.1016/j.rdc.2010.02.002
78. Попкова ТВ, Новикова ДС, Писарев ВВ и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;47(3):4-11 [Popkova TV, Novikova DS, Pisarev VV, et al. Risk factors of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(3):4-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1306
79. Zhang J, Chen L, Delzell E, et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1301-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204715. Epub 2014 May 5.
80. Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun*. 2007 Mar-May;28(2-3):69-75. doi: 10.1016/j.jaut.2007.02.004. Epub 2007 Apr 16.
81. Lazarevic MB, Vitic J, Mladenovic V, et al. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1992 Dec;22(3):172-8. doi: 10.1016/0049-0172(92)90017-8
82. Dessein PH, Stanwix AE, Moomal Z. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease may share similar risk factors. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Jun;40(6):703-4. doi: 10.1093/rheumatology/40.6.703
83. Kim SH, Lee CK, Lee EY, et al. Serum oxidized low-density lipoproteins in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2004 Jul;24(4):230-3. doi: 10.1007/s00296-003-0358-4. Epub 2003 Nov 20.
84. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1310-4. doi: 10.1136/ard.2009.122374. Epub 2009 Oct 23.
85. Liao KP, Cai T, Gainer VS, et al. Lipid and lipoprotein levels and trend in rheumatoid arthritis compared to the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Dec;65(12):2046-50. doi: 10.1002/acr.22091
86. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:460-9. doi: 10.1136/ard.2008.101964
87. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, et al. Influence of glucocorticoid and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:842-5. doi: 10.1136/ard.62.9.842
88. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):482-7. doi: 10.1136/ard.2010.135871
89. Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R82. doi: 10.1186/ar1952. Epub 2006 Apr 28.
90. Chavan VU, Ramavataram D, Patel PA, Rupani MP. Evaluation of serum magnesium, lipid profile and various biochemical parameters as risk factors of cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Diagn Res*. 2015 Apr;9(4):BC01-5. doi: 10.7860/JCDR/2015/12206.5740. Epub 2015 Apr 1.
91. Van de Stadt LA, van Sijl AM, van Schaardenburg D, Nurmohamed MT. Dyslipidaemia in patients with seropositive arthralgia predicts the development of arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1915-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201709
92. Park YB, Lee SK, Lee WK, et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999 Aug;26(8):1701-4.
93. White D, Favez S, Doube A. Atherogenic lipid profiles in rheumatoid arthritis. *N Z Med J*. 2006 Aug 18;119(1240):U2125.
94. Choi HK, Seeger JD. Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis – the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Rheumatol*. 2005 Dec;32(12):2311-6.
95. Govindan KP, Basha S, Ramesh V, et al. A comparative study on serum lipoprotein (a) and lipid profile between rheumatoid arthritis patients and normal subjects. *J Pharm Bioallied Sci*. 2015 Apr;7(Suppl 1):S22-5. doi: 10.4103/0975-7406.155767
96. Attar SM. Hyperlipidemia in rheumatoid arthritis patients in Saudi Arabia. Correlation with C-reactive protein levels and disease activity. *Saudi Med J*. 2015 Jun;36(6):685-91. doi: 10.15537/smj.2015.6.10557
97. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4(5):R5. doi: 10.1186/ar428
98. Hurt-Camejo E, Paredes S, Masana L, et al. Elevated levels of small, low-density lipoprotein with high affinity for arterial matrix components in patients with rheumatoid arthritis: possible contribution of phospholipase A2 to this atherogenic profile. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2761-7. doi: 10.1002/1529-0131(200112)44:12<2761::AID-ART463>3.0.CO;2-5
99. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, et al. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011 Mar;78(2):179-83. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.07.016. Epub 2010 Sep 17.
100. Curtis JR, John A, Baser O. Dyslipidemia and changes in lipid profiles associated with rheumatoid arthritis and initiation of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Sep;64(9):1282-91. doi: 10.1002/acr.21693
101. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis*. 2008 Jan;67(1):64-9. doi: 10.1136/ard.2006.059980. Epub 2007 May 21.
102. Попкова ТВ, Новикова ДС, Новиков АА и др. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитие атеросклероза при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2007;45(5):4-10 [Popkova TV, Novikova DS, Novikov AA, et al. Role of blood cholesterol transport system disturbances in atherosclerosis development in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(5):4-10. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-14.
103. Pozzi FS, Maranhao RC, Guedes LK, et al. Plasma kinetics of an LDL-like non-protein nanoemulsion and transfer of lipids to high-density lipoprotein (HDL) in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Lipidol*. 2015 Jan-Feb;9(1):72-80. doi: 10.1016/j.jacl.2014.10.004. Epub 2014 Nov 4.

104. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Jan 13;364(2):127-35. doi: 10.1056/NEJMoa1001689
105. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014 Dec 18;371(25):2383-93. doi: 10.1056/NEJMoa1409065. Epub 2014 Nov 18.
106. Asztalos BF, Collins D, Cupples LA, et al. Value of high density lipoprotein (HDL) subpopulations in predicting recurrent cardiovascular events in the veteran's affairs HDL Intervention trial. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2185-91. doi: 10.1161/01.ATV.0000183727.90611.4f
107. Lamón-Fava S, Herrington DM, Reboussin DM, et al. Plasma levels of HDL subpopulations and remnant lipoproteins predict the extent of angiographically-defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:575-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.157123
108. Watanabe H, Soderlund S, Soro-Paavonen A, et al. Decreased high-density lipoprotein (HDL) particle size, prebeta-, and large HDL subspecies concentration in Finnish low-HDL families: relationship with intima-media thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:897-902. doi: 10.1161/01.ATV.0000209577.04246.c0
109. Williams PT, Feldman DE. Prospective study of coronary heart disease vs. HDL2, HDL3, and other lipoproteins in Gofman's Livermore Cohort. *Atherosclerosis*. 2011 Jan;214(1):196-202. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.024. Epub 2010 Oct 23.
110. Superko HR, Pendyala L, Williams PT, et al. High-density lipoprotein subclasses and their relationship to cardiovascular disease. *J Clin Lipidol*. 2012 Nov-Dec;6(6):496-523. doi: 10.1016/j.jacl.2012.03.001. Epub 2012 Mar 23.
111. Arts E, Fransen J, Lemmers H, et al. High-density lipoprotein cholesterol subfractions HDL2 and HDL3 are reduced in women with rheumatoid arthritis and may augment the cardiovascular risk of women with RA: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2012 May 14;14(3):R116. doi: 10.1186/ar3842
112. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest*. 1995 Dec;96(6):2758-67. doi: 10.1172/JCI118345
113. McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2541-9. doi: 10.1002/art.21976
114. Charles-Schoeman C, Watanabe J, Lee YY, et al. Abnormal function of high-density lipoprotein is associated with poor disease control and an altered protein cargo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct;60(10):2870-9. doi: 10.1002/art.24802
115. Watanabe J, Charles-Schoeman C, Miao Y, et al. Proteomic profiling following immunoaffinity capture of high-density lipoprotein: association of acute-phase proteins and complement factors with proinflammatory high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):1828-37. doi: 10.1002/art.34363. Epub 2012 Jan 9.
116. Feijoo M, Tunes I, Ruiz A, et al. Oxidative stress biomarkers as indicator of chronic inflammatory joint diseases stage. *Rheumatol Clin*. 2010 Mar-Apr;6(2):91-4. doi: 10.1016/j.reuma.2008.12.016. Epub 2009 Jul 31.
117. Vivekanandan-Giri A, Slocum JL, Byun J, et al. High density lipoprotein is targeted for oxidation by myeloperoxidase in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1725-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202033. Epub 2013 Jan 12.
118. Wang W, Jian Z, Guo J, Ning X. Increased levels of serum myeloperoxidase in patients with active rheumatoid arthritis. *Life Sci*. 2014 Nov 4;117(1):19-23. doi: 10.1016/j.lfs.2014.09.012. Epub 2014 Sep 28.
119. Nzeusseu Toukap A, Delporte C, Noyon C, et al. Myeloperoxidase and its products in synovial fluid of patients with treated or untreated rheumatoid arthritis. *Free Radic Res*. 2014 Apr;48(4):461-5. doi: 10.3109/10715762.2014.886327. Epub 2014 Feb 20.
120. Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V, et al. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1157-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200493. Epub 2012 Jan 20.
121. Robins SJ, Lyass A, Brocia RW, et al. Plasma lipid transfer proteins and cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2013 May;228(1):230-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.046. Epub 2013 Feb 18.
122. Ferraz-Amaro I, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Dopico JA, Diaz-Gonzalez F. Cholesteryl ester transfer protein in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1040-7. doi: 10.3899/jrheum.121507. Epub 2013 May 15.
123. Voloshyna I, Modayil S, Littlefield MJ, et al. Plasma from rheumatoid arthritis patients promotes pro-atherogenic cholesterol transport gene expression in THP-1 human macrophages. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2013 Oct;238(10):1192-7. doi: 10.1177/1535370213503262. Epub 2013 Sep 2.
124. Liao KP, Playford MP, Frits M, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2015 Jan 30;4(2). pii: e001588. doi: 10.1161/JAHA.114.001588
125. Navarro-Millan I, Yang S, DuVall SL, et al. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: data from the National Veterans Health Administration. *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):341-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204987. Epub 2015 Jan 21.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с высоким кардиоваскулярным риском

Олюнин Ю.А.

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: Юрий Александрович Олюнин;
olyunin@mail.ru

Contact:
Yuri Olyunin;
olyunin@mail.ru

Поступила 10.03.17

В статье обсуждаются особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с высоким кардиоваскулярным риском.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; кардиоваскулярный риск; ибупрофен; целекоксиб; напроксен.

Для ссылки: Олюнин Ю.А. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с высоким кардиоваскулярным риском. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):321-323.

USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PATIENTS WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK

Olyunin Yu.A.

The paper discusses the specific features of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with high cardiovascular risk.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; cardiovascular risk; ibuprofen; celecoxib; naproxen.

For reference: Olyunin Yu.A. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with high cardiovascular risk.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):321-323 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-321-323>

Вплоть до конца прошлого века неблагоприятные реакции (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) считались основной проблемой, которая ограничивает применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Появление нового класса НПВП – селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – позволило в значительной степени снизить ее остроту. Огромный интерес к этому классу медикаментов послужил мощным стимулом для проведения масштабных исследований по изучению эффективности и безопасности новых лекарств. Анализ полученного при этом клинического материала показал, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 ассоциируется со значительным увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний.

Так, в исследовании VIGOR, в котором оценивались эффективность и переносимость селективного ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба, было включено 8076 больных ревматоидным артритом (РА), которые получали рофекоксиб по 50 мг/сут или напроксен по 1000 мг/сут [1]. Медиана длительности наблюдения составила 9 мес. НР со стороны ЖКТ при использовании рофекоксиба встречались вдвое реже, чем при назначении напроксена, но у пациентов, получавших рофекоксиб, инфаркт миокарда развивался в 4 раза чаще, чем в группе сравнения. В это исследование не включались больные, имевшие в анамнезе цереброваскулярные нарушения

или инфаркт миокарда. Меньшая частота кардиоваскулярной патологии у больных, принимавших напроксен, по-видимому, может быть связана с его способностью подавлять активность ЦОГ-1.

Другой селективный ингибитор ЦОГ-2, целекоксиб, сравнивался с ибупрофеном и диклофенаком [2]. В исследование было включено 8059 пациентов с РА и остеоартритом (ОА), которые получали целекоксиб по 800 мг/сут, ибупрофен по 2400 мг/сут или диклофенак по 150 мг/сут. Кроме того, у части больных проводилось профилактическое лечение аспирином. В течение 6 мес наблюдения частота кардиоваскулярных нарушений во всех трех группах была сопоставима и не зависела от использования аспирина. В исследовании APC, длительность наблюдения в котором составляла около 3 лет, наблюдалось достоверное дозозависимое повышение частоты кардиоваскулярных нарушений в сравнении с плацебо при назначении целекоксиба по 400 и 800 мг/сут [3]. В эту работу было включено 2035 больных, перенесших опухолевые заболевания кишечника, которые получали целекоксиб для профилактики онкологической патологии.

Результаты этих и целого ряда других исследований показывают, что подавление активности ЦОГ-2 ассоциируется с увеличением риска возникновения кардиоваскулярных нарушений. В то же время избирательное подавление ЦОГ-1 аспирином позволяет

снижать их частоту. Неселективные НПВП в разной степени уменьшают активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2. По-видимому, безопасность каждого из них может во многом зависеть от соотношения этих эффектов. А.А. Bavy и соавт. [4] изучали результаты применения различных НПВП в рамках исследования «Инициатива женского здоровья». Анализировались данные 160 801 пациентки, 53 142 из которых регулярно принимали НПВП. Такое лечение ассоциировалось с достоверным повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Для селективных ингибиторов ЦОГ-2 отношение рисков составило 1,13 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,23; $p=0,004$], в том числе для целекоксиба – 1,13 (95% ДИ 1,01–1,27; $p=0,031$). У пациентов, принимавших аспирин, назначение селективных ингибиторов ЦОГ-2 не повышало кардиоваскулярный риск.

Повышенный риск был зафиксирован для неселективных НПВП, подавлявших ЦОГ-2 в большей степени, чем ЦОГ-1: 1,17 (95% ДИ 1,10–1,24; $p<0,001$), в том числе для напроксена – 1,22 (95% ДИ 1,12–1,34; $p<0,001$). Повышение риска сохранялось и при использовании аспирина. Неселективные НПВП, подавлявшие ЦОГ-1 в большей степени, чем ЦОГ-2, не вызывали существенного увеличения кардиоваскулярного риска: 1,01 (95% ДИ 0,95–1,07; $p=0,884$), в том числе для ибупрофена – 1,00 (95% ДИ 0,93–1,07; $p=0,996$). Следует, однако, отметить, что интерпретация этих результатов в определенной степени затрудняется отсутствием данных о дозировке препаратов и длительности лечения.

Гораздо более полная информация может быть получена в рамках рандомизированных клинических испытаний, и анализу таких работ был посвящен недавно опубликованный метаанализ [5]. Его авторы обобщили данные 280 плацебоконтролируемых клинических испытаний НПВП, а также результаты 474 работ, в которых НПВП сравнивались между собой. Оценивалась частота возникновения значительных сосудистых нарушений (нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, летального исхода вследствие сосудистой патологии), значительных коронарных нарушений (нефатального инфаркта миокарда или летального исхода вследствие коронарных нарушений), инсульта, сердечной недостаточности, желудочно-кишечных осложнений (перфорации, обструкции или кровотечения), а также общая летальность.

Частота значительных сосудистых нарушений возрастала примерно на треть при использовании селективных ингибиторов ЦОГ-2 [относительный риск 1,37 (95% ДИ 1,14–1,66; $p=0,0009$)] или диклофенака [1,41 (95% ДИ 1,12–1,78; $p=0,0036$)]. Ибупрофен существенно повышал частоту значительных коронарных нарушений [2,22 (95% ДИ 1,10–4,48; $p=0,0253$)], но не значительных сосудистых нарушений [1,44 (95% ДИ 0,89–2,33)]. По сравнению с плацебо, у 1000 больных, получавших селективные ингибиторы ЦОГ-2 или диклофенак, за год наблюдалось на три значительных сосудистых нарушения больше, причем один из этих эпизодов оканчивался летально.

Напроксен достоверно не увеличивал число значительных сосудистых нарушений [0,93 (95% ДИ 0,69–1,27)]. Частота летальных исходов, связанных с сосудистыми нарушениями, достоверно повышалась при назначении селективных ингибиторов ЦОГ-2 [1,58 (95%

ДИ 1,00–2,49; $p=0,0103$)] и диклофенака [1,65 (95% ДИ 0,95–2,85; $p=0,0187$)], достоверно увеличивалась при использовании ибупрофена [1,90 (95% ДИ 0,56–6,41; $p=0,17$)] и не менялась на фоне лечения напроксеном [1,08 (95% ДИ 0,48–2,47; $p=0,80$)]. Все НПВП удваивали риск возникновения сердечно-сосудистой недостаточности.

В рамках данной работы авторы не имели достаточных возможностей для оценки влияния исходного статуса пациентов на результат лечения. В то же время S.D. Solomon и соавт. [6], которые анализировали результаты 6 плацебоконтролируемых испытаний целекоксиба, показали, что вероятность возникновения сердечно-сосудистой патологии была максимальной у пациентов с исходно высоким кардиоваскулярным риском. К этой категории относят больных, имеющих различные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки), сахарный диабет 2-го типа или хроническую болезнь почек. Для минимизации возможных неблагоприятных последствий применения НПВП у таких пациентов необходимо по возможности сократить продолжительность лечения и дозировку. Кроме того, следует выбирать только относительно безопасные препараты, которые реже других вызывают сердечно-сосудистую патологию. Авторы российских рекомендаций по применению НПВП относят к их числу ибупрофен в низких дозах (до 1200 мг/сут), напроксен и целекоксиб [7].

Сравнительное изучение переносимости этих трех НПВП проводилось в рамках исследования PRECISION, в которое был включен 24 081 пациент с высоким кардиоваскулярным риском [8]. У 21 645 был ОА и у 2436 – РА. Им назначался целекоксиб по 200 мг/сут, ибупрофен по 1800 мг/сут или напроксен по 750 мг/сут. В ходе дальнейшего наблюдения врачи могли увеличивать дозы ибупрофена и напроксена как при РА, так и при ОА, а дозу целекоксиба – только при РА. Поэтому в данном исследовании средняя доза целекоксиба составила 209 ± 37 мг/сут, напроксена – 852 ± 103 мг/сут, а ибупрофена – 2045 ± 246 мг/сут.

Оценивая результаты этой работы, необходимо учитывать, что ее дизайн серьезно противоречит российским национальным рекомендациям по применению НПВП, которые при высоком кардиоваскулярном риске допускают применение ибупрофена только в низких дозах. В то же время в рамках PRECISION использование низких доз ибупрофена не допускалось по протоколу и пациенты получали его только в высокой дозировке, которая чаще, чем низкая, вызывает кардиоваскулярные нарушения.

Анализируя полученные результаты, авторы пришли к выводу, что исследуемые препараты имеют сопоставимые показатели кардиоваскулярной безопасности. Серьезная патология сердечно-сосудистой системы (летальный исход вследствие кардиоваскулярных нарушений, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт) при назначении целекоксиба, напроксена и ибупрофена отмечалась соответственно в 2,3; 2,5 и 2,7% случаев. Следует подчеркнуть, что эти данные можно отнести только к небольшой дозе целекоксиба (до 200 мг/сут). На сегодняшний день мы не имеем достаточной информации о безопасности более высоких доз этого препарата у пациентов с высоким кардио-

васкулярным риском. Не исключено, что кардиоваскулярная токсичность больших доз целекоксиба может оказаться неприемлемой для данного контингента больных. С учетом такой возможности представляется целесообразным откорректировать российские национальные рекомендации по применению НПВП, ограничив допустимую дозировку целекоксиба при высоком кардиоваскулярном риске, как это уже сделано для ибупрофена. Таким пациентам следует воздерживаться от применения целекоксиба в дозе свыше 200 мг/сут.

Необходимо также принять во внимание, что в исследовании PRECISION безопасность целекоксиба в дозе 200 мг/сут и напроксена была сопоставима с безопасностью высоких доз ибупрофена. В то же время российские рекомендации по применению НПВП для таких больных допускают назначение только низких доз этого препарата.

Не исключено, что низкие дозы ибупрофена могут оказаться более безопасными, чем целекоксиб в дозе 200 мг/сут и напроксен. Учитывая это обстоятельство, препаратом выбора для больных с высоким кардиоваскулярным риском следует считать ибупрофен в низких дозах, что также целесообразно отразить в российских рекомендациях по применению НПВП.

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 исследование, лекции или гранты по теме исследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000 Nov 23;343(21):1520-8. doi: 10.1056/NEJM200011233432103
2. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000 Sep 13;284(10):1247-55. doi: 10.1001/jama.284.10.1247
3. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al; Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1071-80. doi: 10.1056/NEJMoa050405
4. Bavy AA, Thomas F, Allison M, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular outcomes in women: results from the women's health initiative. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014 Jul;7(4):603-10. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000800
5. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; 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 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
6. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, et al; Cross Trial Safety Assessment Group. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation*. 2008 Apr 22;117(16):2104-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.764530
7. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
8. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al; PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593

Ответы на вопросы к статье Ю.В. Муравьева, В.В. Лебедевой «Болезнь Стилла взрослых в настоящее время»

(с. 276):

- 1 - Д
- 2 - А
- 3 - Д
- 4 - Д
- 5 - Б
- 6 - Д
- 7 - Д
- 8 - В

Почему исследование комплексной безопасности целекоксиба при артритах, названное PRECISION, является последним по счету, а не по значимости?

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: Юрий Владимирович Муравьев;
murawyu@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
murawyu@mail.ru

Поступила 03.04.17

Обсуждаются результаты многолетнего исследования PRECISION, специально планировавшегося для проведения проспективной сравнительной оценки в первую очередь сердечно-сосудистой безопасности целекоксиба, ибупрофена и напроксена, длительно назначавшихся для лечения боли у больных артритами. **Ключевые слова:** сердечно-сосудистая безопасность; эффективность; целекоксиб; ибупрофен; напроксен; остеоартрит; ревматоидный артрит.

Для ссылки: Муравьев Ю.В. Почему исследование комплексной безопасности целекоксиба при артритах, названное PRECISION, является последним по счету, а не по значимости? Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):324-326.

WHY IS THE STUDY OF THE COMPLEX SAFETY OF CELECOXIB FOR ARTHRITIS, WHICH IS CALLED PRECISION, LAST BUT NOT LEAST?

Muravyev Yu.V.

The paper discusses the results of the long-term PRECISION study specially designed for the prospective comparative evaluation primarily of the cardiovascular safety of celecoxib, ibuprofen, and naproxen, which are long used for the treatment of pain in patients with arthritis.

Key words: cardiovascular safety; efficacy; celecoxib; ibuprofen; naproxen; osteoarthritis; rheumatoid arthritis.

For reference: Muravyev YuV. Why is the study of the complex safety of celecoxib for arthritis, which is called PRECISION, last but not least? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):324-326 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-324-326>

Мы давно изучаем проблему безопасного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе селективных, пациентами с ревматическими заболеваниями, особенно при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [1, 2]. Поэтому большой интерес вызвали недавно опубликованные результаты рандомизированного контролируемого исследования PRECISION (PRospective Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen) — проспективной оценки комплексной безопасности целекоксиба в сравнении с ибупрофеном или напроксеном [3], претендующие на «последнее слово» относительно сравнительной сердечно-сосудистой безопасности НПВП. Спонсируемая компанией Pfizer убежденность исследователей в надежности результатов проведенной работы способствовала возникновению у российских читателей впечатления, что целекоксиб имеет очевидное преимущество (сердечно-сосудистая и желудочно-кишечная безопасность), по сравнению с напроксеном, и его обязательно следует поставить на первое место в вертикальном столбце «умеренный-высокий кардиоваскулярный риск» в качестве препарата выбора в данной клинической ситуации [4]. Согласно результатам исследования PRECISION, целекок-

сиб не уступает ибупрофену и напроксену в отношении сердечно-сосудистой безопасности. Означают ли представленные данные окончание дебатов по этому спорному вопросу, или ряд аспектов остались неясными для практических врачей?

Немного истории. Хорошо известно, что анальгетический эффект НПВП в значительной степени обусловлен подавлением образования простагландина E_2 (ПГЕ₂), производного циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), в то время как желудочно-кишечные неблагоприятные реакции (НР) являются результатом торможения образования производного ЦОГ-1 желудочно-кишечного ПГЕ₂, что и явилось основанием для создания селективных ингибиторов ЦОГ-2, в частности рофекоксиба, целекоксиба и вальдекоксиба. В рандомизированном сравнительном исследовании рофекоксиба и напроксена VIGOR (VIOxx Gastrointestinal Outcomes Research) было показано, что желудочно-кишечные НР крайне редко возникают на фоне лечения ингибитором ЦОГ-2 [5]. Достоинством рандомизированных исследований является наглядность того, как факты, сначала отмеченные фармакологами, а затем — на экспериментальных моделях, позволяли прогнозировать развитие сердечно-сосудистых НР в результате подавления сосудистых

простагландинов, производных ЦОГ-2. Эта гипотеза была подтверждена в исследовании VIGOR: рофекоксиб вызывал более серьезные тромбозмболические НР. Позже характерные подтверждения сердечно-сосудистого вреда получены в 10 плацебоконтролируемых исследованиях различных по структуре ингибиторов ЦОГ-2 [5]. В результате обзорного анализа данных 750 рандомизированных исследований [6] установлена значимость вреда, обусловленного подавлением ЦОГ-2: относительный риск (ОР) для серьезных НР составил 1,37 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,14–1,66]. Механическое прогнозирование [5] показало, что ОР серьезных НР для целекоксиба (средняя доза 400 мг/сут) и рофекоксиба (средняя доза 25 мг/сут) сопоставим. В сентябре 2004 г. продажа рофекоксиба была запрещена из-за вызываемых им серьезных сердечно-сосудистых НР. Справедливости ради следует отметить, что к этому времени подобная информация о неселективных НПВП была фрагментарной или отсутствовала. Pfizer, крупнейшая биофармацевтическая компания мира, в октябре 2004 г. известила о планах спонсирования плацебоконтролируемого исследования целекоксиба у 4000 больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Спустя почти год было объявлено, что компания потратит не менее 100 млн долларов США для проведения исследования под названием PRECISION, основная цель которого – сравнение безопасности назначения целекоксиба, ибупрофена и напроксена больным с высоким сердечно-сосудистым риском. Предполагалось закончить работу в течение 4 лет [7], однако возникли противоречивые мнения относительно этики интерпретируемости результатов исследования. Страны Европейского союза вежливо отказались от участия в связи с проблемой безопасности целекоксиба. Предполагалось, что эта проблема вместе с управляемой по событиям природой исследования может замедлить его завершение [7]. В исследовании были включены 24 081 пациент [90% – с остеоартритом (ОА) и 10% – с ревматоидным артритом (РА)], нуждавшихся в ежедневном применении НПВП из-за боли в суставах и рандомизированно разделенных на группы получавших целекоксиб (n=8072; средняя дневная доза – 209 мг), напроксен (n=7969; средняя дневная доза – 852 мг) и ибупрофен (n=8040; средняя дневная доза – 2045 мг). Все больные дополнительно получали гастропротектор – ингибитор протонного насоса эзомепразол. Обращает на себя внимание, что назначение последнего не было ограничено только больными с высоким риском НПВП-индуцированных гастропатий. Важным критерием включения было наличие подтвержденных сердечно-сосудистых болезней или повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому разрешалось продолжить прием низких доз аспирина. Основным исходом была частота НР, соответствующих критериям Antiplatelet Trialists Collaboration (АРТС); оценивался комбинированный показатель, включающий смерть от сердечно-сосудистых причин [3]. Согласно анализу intention-to-treat этот показатель был отмечен у 188 (2,3%) получавших целекоксиб, 201 (2,5%) получавших напроксен и 218 (2,7%) получавших ибупрофен больных. ОР для целекоксиба по сравнению с напроксеном составил 0,93 (95% ДИ 0,76–1,13), а для целекоксиба по сравнению с ибупрофеном – 0,85 (95% ДИ 0,70–1,04), демонстрируя, что сердечно-сосудистая безопасность у целекоксиба не хуже, чем у напроксена и ибупрофена. Кроме того, показатель госпитализации

из-за артериальной гипертензии и почечных НР был ниже в группе больных, получавших целекоксиб, по сравнению с больными, получавшими ибупрофен и напроксен; правда, показатель последнего сравнения не достиг статистической значимости. Получены ли в исследовании PRECISION бесспорные данные и будут ли они влиять на практику? К сожалению, нет, поскольку PRECISION не является исследованием, включавшим больных артритом с высоким сердечно-сосудистым риском. Большинство вошедших в него больных страдали ОА с низким сердечно-сосудистым риском – показатель сердечных событий ориентировочно не превышал 1% в год. Более того, это не качественное исследование. В связи с низким числом возникших НР верхняя граница ОР во время исследования составляла 1,3–1,4 (статистическая мощность – только 80%). Как получилось, что у целекоксиба этот показатель был ниже? Согласно данным метаанализа, ОР для серьезных сердечно-сосудистых НР в результате применения целекоксиба составляет 1,36 [6].

Возникают вопросы и относительно достижения фармако-эквивалентных доз применяемых лекарственных препаратов (ЛП). Понятно, что при меньшей дозе ЛП будет снижен лечебный эффект, однако реже будут наблюдаться сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные НР. Врачи, участвовавшие в исследовании PRECISION, могли повышать дозу ибупрофена и напроксена для достижения эффективности лечения. Однако отмечалась сдержанность по отношению к увеличению дозы целекоксиба, что явилось ответом органов здравоохранения многих стран на риск возникновения сердечно-сосудистых НР, установленный в предшествующих рандомизированных клинических исследованиях, и поэтому средняя доза целекоксиба ограничивалась только 209 мг/сут. ОР серьезных сердечно-сосудистых НР при назначении такой дозы в контролируемых исследованиях был сопоставим с плацебо и равнялся 0,95, а при увеличении дозы до 400 и 800 мг/сут ОР увеличивался соответственно до 1,29 и 2,96.

Трудно не обратить внимание на то, что в исследовании PRECISION эффективность ЛП, оцениваемая по визуальной аналоговой шкале, показателю артралгий и числу больных с недостаточным клиническим ответом, оказалась значительно ниже в группе больных, получавших целекоксиб. Не вызывает сомнений, что более высокие показатели артериальной гипертензии и почечных НР на фоне применения двух других ЛП согласуются с низкой дозой целекоксиба. Следует отметить, что компания Pfizer также спонсировала специальное исследование с целью конкурентного сравнения случаев перевода на целекоксиб или продолжения лечения традиционными НПВП в европейской популяции больных с низким сердечно-сосудистым риском, однако интерпретация результатов вызвала затруднения из-за асимметричной отмены целекоксиба (средняя доза – 170 мг/сут) в связи с недостаточной его эффективностью [8].

В исследовании не планировалось определение различий в вероятных взаимодействиях НПВП с низкими дозами аспирина, поэтому больные не были рандомизированы для назначения аспирина и профилактического действия аспирина объективно не определялось. Не ясно, применялся ли аспирин, как это отмечено (примерно у 45%) вначале, был ли отменен или назначен в период исследова-

ния, получен согласно рецепту врача или приобретен без рецепта. Поэтому неизвестно, кто на самом деле применял аспирин в течение всего исследования, и если применял, то сердечно-сосудистые НР могли возникать у больных, получавших напроксен или ибупрофен, из-за взаимодействия, нарушающего антитромбоцитарный эффект аспирина [5], а хроническое применение ингибитора протонного насоса также могло быть связано с увеличением сердечно-сосудистого риска [10]. Отсутствие доказательных данных не является доказательством их отсутствия.

Исследование также не имело достаточной статистической мощности, чтобы планировать оценку сравнительной сердечно-сосудистой безопасности высоких доз напроксена [6], поскольку фармакокинетика напроксена высоко вариабельна и у ряда больных наблюдается более длительный период его полувыведения. Предполагается, что напроксен обладает кардиопротекцией, сопоставимой с таковой аспирина, но только у тех больных, которые принимают его в высоких дозах и/или имеют длительный период его полувыведения и уже не принимают аспирин из-за опасности взаимодействия.

Наряду с больными ОА в исследование были включены около 800 больных РА в каждую из подгрупп больных, получавших целекоксиб, напроксен или ибупрофен. Лечение продолжалось 20,3±16,0 мес, однако информация о том, как соблюдались основополагающие принципы

и рекомендации (лечение до достижения цели) ведения больных РА (заболевания, сопровождающегося высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии), отсутствует [9].

Таким образом, дозы целекоксиба, не превышающие 200 мг/сут, не увеличивают риск сердечно-сосудистых НР по сравнению с ибупрофеном и напроксеном, однако множество вопросов, возникших в связи с интерпретацией результатов исследования PRECISION, не позволяет рекомендовать их для практического применения в связи с опасностью ошибочного назначения обсуждаемых НПВП. К сожалению, медицинские работники, несмотря на многолетние очень дорогостоящие усилия, предпринимавшиеся компанией Pfizer, так и не получили ответ на вопрос, что же рекомендовать миллионам больных с хроническими болями в суставах из доступных им эффективных и безопасных ЛП.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муравьев ЮВ. Решает ли проблему безопасного применения НПВП усиление их селективности. В мире лекарств (клиническая фармакология и фармакотерапия). 2001;2(12):37-40 [Murav'ev YuV. Does the problem of the safe use of NSAIDs enhance the selectivity of NSAIDs? *V Mire Lekarstv (Klinicheskaya Farmakologiya i Farmakoterapiya)*. 2001;2(12):37-40 (In Russ.)].
2. Муравьев ЮВ. Заболевания сердечно-сосудистой системы и НПВП. Болезни сердца и сосудов. 2006;(2):52-5 [Murav'ev YuV. Diseases of the cardiovascular system and NSAIDs. *Bolezni Serdtsa i Sосudov*. 2006;(2):52-5 (In Russ.)].
3. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al; PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593
4. Каратеев АЕ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 устарело. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):218-23 [Karateev AE, Novikova DS, Nasonov EL. New data on the safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the concept of the high class-specific cardiovascular risk of selective cyclooxygenase-2 inhibitors is outdated. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):218-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-218-223
5. Grosser T, Yu Y, FitzGerald GA. Emotion recollected in tranquillity: lessons learned from the COX-2 saga. *Annu Rev Med*. 2010;61:17-33. doi: 10.1146/annurev-med-011209-153129
6. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; 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;382:769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
7. Couzin J. Drug testing. Massive trial of Celebrex seeks to settle safety concerns. *Science*. 2005;310:1890-1. doi: 10.1126/science.310.5756.1890a
8. MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I, et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *Eur Heart J*. 2016 Oct 4. pii: ehw387. doi: 10.1093/eurheartj/ehw387 [Epub ahead of print].
9. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar 6. pii: annrheumdis-2016-210715. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715 [Epub ahead of print].
10. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One*. 2015;10(6):e0124653. doi: 10.1371/journal.pone.0124653

Владимир Иосифович Коненков



12 июля исполняется 70 лет академику Российской академии наук, профессору, доктору медицинских наук, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, научному руководителю Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии Владимиру Иосифовичу Коненкову.

В.И. Коненков родился 12 июля 1947 г. в городе Гера Германской Демократической Республики в семье военнослужащего. В 1971 г. окончил лечебный факультет Новосибирского государственного медицинского института. По окончании института работал младшим, старшим научным сотрудником, руководителем лаборатории в Институте клинической и экспериментальной медицины, а затем в Институте клинической иммунологии (ИКИ) Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (СО РАМН). В 1993 г. В.И. Коненков был избран заместителем директора по науке ИКИ СО РАМН, в 2001 г. — заместителем председателя по научной работе СО РАМН. С 2004 по 2015 г. Владимир Иосифович Коненков — директор Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии (НИИКЭЛ), с 2015 г. он является научным руководителем организации.

В 1977 г. В.И. Коненков защитил кандидатскую диссертацию на тему «Роль сывороточных факторов в активации цитотоксических реакций лимфоцитов при ревматизме», в 1986 г. — докторскую на тему «Иммуногенетика нарушений иммунитета при диффузных заболеваниях соединительной ткани». В 1991 г. ему присвоено ученое звание «профессор» по специальности «Аллергология и иммунология». В 1997 г. В.И. Коненков избран членом-корреспондентом РАМН, в 2004 г. — академиком РАМН по специальности «Иммунология», с 2014 г. он — академик РАН.

В 2009 г. профессору Коненкову было присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Академик В.И. Коненков является известным специалистом в области клинической лимфологии, клинической иммунологии и иммуногенетики. Результаты его работ хорошо известны и высоко оценены как

российскими, так и зарубежными учеными и широко обсуждаются на регулярных научных конгрессах в разных странах.

В.И. Коненков — автор более 450 статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах, свыше 400 публикаций в сборниках материалов различных научных форумов, 18 монографий, включая двухтомное «Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии», «Функциональные свойства лимфоидных клеток», «Проблемы лимфоангиологии», «Лимфология». Результаты его исследований активно внедряются в клиническую практику и защищены 22 патентами Российской Федерации и 4 авторскими свидетельствами.

В.И. Коненковым создана школа высококвалифицированных специалистов в области клинической иммунологии и иммуногенетики. Им подготовлено 32 специалиста, получивших ученую степень доктора или кандидата медицинских наук. Ученики Владимира Иосифовича работают во многих научных центрах России и за ее пределами.

Исследования В.И. Коненкова связаны с выявлением генетических механизмов формирования патологического процесса, изучением генетической детерминированности функциональных свойств лимфоидных клеток, во многом реализующих защитные свойства лимфатической системы.

Под руководством В.И. Коненкова проводятся пионерные исследования по молекулярно-генетическим механизмам регуляции межклеточных взаимодействий в ходе воспалительных процессов при различных заболеваниях человека. Исследованиями структуры регуляторных участков генов интерлейкинов, продуцируемых лимфоидными клетками, доказано, что от их вариантов прямо зависит уровень продукции провоспалительных цитокинов, что предопределяет исход взаимодействия организма человека с инфекционными агентами и характер течения заболевания. Создана уникальная система иммуногенетического прогноза предрасположенности человека к заболеваниям

онкологической, дисметаболической, аллергической, аутоиммунной и инфекционно-воспалительной природы. Определены генетические предикторы ответа на терапию генно-инженерными препаратами при ревматических заболеваниях.

В.И. Коненковым внесен заметный вклад в изучение закономерностей регуляции ангиогенеза и лимфангиогенеза при эндокринной, сердечно-сосудистой и аутоиммунной патологии. Определен вклад генетических факторов в развитие нарушений процесса ангиогенеза в условиях ишемии. Выявлены комбинированные генетические признаки, включающие варианты генов ангиогенных факторов роста, цитокинов и матриксных металлопротеиназ, ассоциированные с высокой и низкой предрасположенностью к развитию ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, сосудистых осложнений сахарного диабета, возрастной макулярной дегенерации и других заболеваний. Разработаны новые подходы к терапевтическому ангиогенезу при хронической сердечной недостаточности, синдроме диабетической стопы на основе клеточных технологий.

Широкое признание получили результаты исследований В.И. Коненкова по проблемам экологии, в которых впервые была доказана генетическая природа реакций организма человека на воздействие таких экстремальных экологических факторов, как проживание в приполярных регионах и радиационные воздействия ядерных производств и ядерных полигонов. Под руководством В.И. Коненкова в экспедиционных исследованиях впервые были получены данные об иммуногенетической структуре монголоидов Таймыра, Чукотки, Тувы и Алтая, вошедшие в мировые банки данных создания единых схем эволюции и миграции населения планеты.

Академик Коненков принимает активное участие в международных многоцентровых клинических исследованиях. В качестве члена Европейской федерации иммуногенетиков он участвует в международных научных программах, проводя комплексные сравнительные исследования по проблемам популяционной иммуногенетики. В.И. Коненков является членом Европейской антиревматической лиги (The European League Against Rheumatism), Международного общества лимфологов.

Знаком признания научной и общественной деятельности академика РАН В.И. Коненкова является его избрание в руководящие органы научных обществ, а также в редакционные советы многих российских научно-медицинских журналов. В.И. Коненков ведет значительную научно-организационную работу, исполняя обязанности члена Объединенного ученого совета СО РАН по меди-

цинским наукам, члена Президиума Российского научного общества иммунологов, члена Президиума Российской ассоциации по остеопорозу, члена правления Российской ассоциации ревматологов, председателя правления Сибирского общества ревматологов, члена правления Российского общества лимфологов, члена экспертного совета при главном специалисте-ревматологе Минздрава России, заместителя председателя защитного совета Д001.01.01 при НИИКИ по специальности «Аллергология и иммунология», члена совета ДМ001.045.01 при НИИ медицинской генетики.

В.И. Коненков — член редакционных советов научных журналов: «Цитокины и воспаление», «Научно-практическая ревматология», «Российский журнал иммунологии», «Медицинская иммунология», «Иммунопатология. Аллергология. Инфектология», «Сибирский научный медицинский журнал», «Хирургия, морфология, лимфология», «Проблемы клинической медицины», «Вестник лимфологии», «Остеопороз и остеопатии».

Владимир Иосифович проявил себя как талантливый организатор и руководитель актуальных научных направлений в области современной иммунологии и лимфологии, а результаты его научных изысканий способствуют успешному решению важных прикладных и фундаментальных проблем медицинской науки и здравоохранения. Его высокий профессионализм, широкая эрудиция, умение достигать максимальных результатов в решении поставленных задач снискали заслуженное уважение научного сообщества в России и за ее пределами.

За достигнутые трудовые успехи и многолетнюю добросовестную работу В.И. Коненков награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, медалью им. П. Эрлиха Европейской академии естествознания, орденом Пирогова Европейской академии естествознания, золотой медалью «За выдающиеся достижения в области иммунологии» от президиума Российского научного общества иммунологов, медалью Российского научного медицинского общества терапевтов за многолетнюю безупречную работу и активное участие в деятельности Общества, почетным знаком «Золотая сигма» СО РАН за многолетний творческий труд и большой вклад в развитие науки.

Коллектив ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России», редакция журнала «Научно-практическая ревматология» сердечно поздравляют Владимира Иосифовича Коненкова с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, долгих лет жизни, оптимизма, дальнейших творческих и трудовых успехов!

VII Съезд ревматологов России с международным участием (25–28 апреля 2017 г., Москва)

Для ссылки: VII Съезд ревматологов России с международным участием (25–28 апреля 2017 г., Москва). Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):329–331.

SEVENTH CONGRESS OF RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION
(25–28 APRIL 2017, MOSCOW)

For reference: Seventh Congress of Rheumatologists of Russia with international participation (25–28 April 2017, Moscow). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):329–331 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-329-331>

25 апреля 2017 г. в Москве в стенах Президиума Российской академии наук собрались лучшие представители врачебного сообщества — члены Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» из всех регионов страны, врачи и ученые других медицинских специальностей, ведущие ревматологи стран ближнего зарубежья и Западной Европы. В современной России Съезд ревматологов с международным участием проводился уже в седьмой раз. Проведение съезда — это назревшая необходимость, связанная с теми грандиозными задачами, которые были поставлены перед российской наукой и здравоохранением Президентом и Правительством нашей страны. Не случайно местом проведения Съезда была выбрана Москва. Именно здесь ревматология зарождалась как самостоятельная научная дисциплина, а российские ученые-ревматологи всегда были лидерами в разработке новых научных направлений, продолжая лучшие традиции российской медицины, заложенные академиками А.И. Нестеровым, Е.М. Тареевым, В.А. Насоновой.

В последние годы ревматологическим сообществом были достигнуты значительные успехи, связанные с широким внедрением высокотехнологичной терапевтической и хирургической медицинской помощи. Это позволило улучшить прогноз и избежать потери трудоспособности у многих ранее «неизлечимых» пациентов. Внедрение новых «таргетных» препаратов для лечения широкого спектра аутоиммунных и аутовоспалительных ревматических заболеваний, разработка концепции «Лечение до достижения цели — Treat to Target» сделали ревматологию одной из самых интенсивно развивающихся и востребованных медицинских специальностей, передовым отрядом терапевтической науки и медицины в целом.

В работе Съезда приняли участие более 1000 делегатов: ревматологи, педиатры, иммунологи, хирурги-ортопеды, терапевты, кардиологи, физиотерапевты, врачи общей практики, научные работники, организаторы здравоохранения, представители фармацевтических компаний. Присутствовали делегаты из всех регионов Российской Федерации, стран ближнего зарубежья (Армения, Беларусь, Казахстан, Молдова, Узбекистан, Киргизия) и ведущих центров Западной Европы (Германия, Италия, Болгария).

Делегатов Съезда приветствовали первый заместитель министра здравоохранения Российской Федерации

И.Н. Каграманян, руководитель Федерального агентства научных организаций М.М. Котюков, вице-президент Российской академии наук В.И. Стародубов. С поздравлением участников съезда выступили президент Общероссийской общественной организации «Российское научное медицинское общество терапевтов» академик РАН А.И. Мартынов, президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», главный специалист-ревматолог Министерства здравоохранения Российской Федерации академик РАН Е.Л. Насонов.

Большой интерес и овации зала вызвала пленарная лекция корифея отечественной ревматологии профессора Я.А. Сигидина «Ревматоидный артрит: взгляд в прошлое, открывая будущее». Новые сферы и перспективы сотрудничества ревматологов с российскими учеными и фармакологами, занимающимися разработкой отечественных инновационных противовоспалительных лекарственных препаратов, которые применяются для лечения аутоиммунных ревматических заболеваний, были представлены в докладе вице-президента по разработкам и исследованиям биофармацевтической российской компании BIOCAD Р.А. Иванова.

На открытии Съезда за выдающийся многолетний вклад в развитие научной и практической ревматологии, разработку новых научных направлений в изучении этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ревматических заболеваний была торжественно вручена Премия имени академика В.А. Насоновой, которая была учреждена Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России» 1 июня 2013 г. В 2013 г. лауреатами Премии стали профессора Я.А. Сигидин, Н.Н. Кузьмина, З.С. Алекберова и Н.Г. Гусева. В 2017 г. Премия имени академика В.А. Насоновой присуждена: профессору Н.А. Шостак — заслуженному врачу Российской Федерации, доктору медицинских наук, заведующей кафедрой факультетской терапии им. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва), и профессору Н.И. Коршунову — заслуженному врачу Российской Федерации, доктору медицинских наук (Ярославль).

Премия имени профессора Э.Р. Агабабовой за серию научных работ и вклад в изучение болезни Бехтерева вручена к.м.н. И.З. Гайдуковой (Саратов), дипломы номинантов — к.м.н. Т.В. Дубининой, к.м.н. Е.Е. Губарь,

к.м.н. О.А. Румянцевой и к.м.н. Е.Ю. Логиновой за исследования в области спондилоартритов и псориатического артрита.

Заседания Съезда проходили одновременно в пяти залах и включали пленарные лекции ведущих профессоров России, стран СНГ и зарубежных коллег.

Особый интерес делегатов Съезда вызвали пленарные лекции, представленные видными учеными-ревматологами и представителями других медицинских специальностей из России и зарубежных стран, в том числе лекция академика РАН Е.Л. Насонова (Москва) «Новые пути предотвращения прогрессирования раннего артрита: от метотрексата к иммунорегуляторным клеткам», профессора И. Зипера (Германия) «Наши представления о прогрессировании аксиального спондилоартрита в 2017 г. Эволюция или революция?», академика РАН В.И. Мазурова (Санкт-Петербург) «Проблемы коморбидности в ревматологии», профессора М. Кутоло (Италия) «Витамин D – гормон, оказывающий иммуномодулирующий эффект при аутоиммунных ревматических заболеваниях», профессора Г. Шетта (Германия) «Что объединяет псориатический артрит и псориаз с точки зрения иммунопатогенеза», профессора А.Б. Данилова (Москва) «Междисциплинарный подход к оценке и лечению хронической боли», профессора З.С. Алекберовой (Москва) «Болезнь Бехчета: современные тенденции», члена-корреспондента РАН профессора С.Н. Авдеева (Москва) «Фиброз легких глазами интерниста», профессора В.П. Павлова (Москва) «Ревмоортопедия в России – история и современность», профессора Н.Н. Кузьминой и д.м.н. Б.С. Белова (Москва) «Острая ревматическая лихорадка», профессора Л.А. Катаргиной и академика РАН В.В. Нероева (Москва) «Увеиты при ревматических заболеваниях», профессора Д.А. Поддубного (Германия) «Цели лечения аксиального спондилоартрита: что достигнуто в настоящее время?», академика РАН И.В. Маева (Москва) «IgG4-связанные заболевания желудочно-кишечного тракта», академика РАН В.И. Коненкова (Новосибирск) «Иммуногенетика ревматических болезней: смена парадигм».

В рамках Съезда был проведен академический форум по проблемам аутоиммунитета, в котором приняли участие академик РАН Е.Л. Насонов, академик РАН В.И. Коненков, академик РАН В.И. Мазуров, академик РАН И.В. Маев, профессор С.Н. Быковская.

Активное участие в работе Съезда принимала болгарская делегация с результатами научных исследований по иммунологическим и молекулярным аспектам анкилозирующего спондилита и оценке риска переломов при этом заболевании.

Большой интерес вызвало проведение дискуссионного клуба по междисциплинарному подходу к терапии генно-инженерными биологическими препаратами псориатического артрита и псориаза с участием ревматологов и дерматологов.

Состоялся дискуссионный круглый стол по вопросам обеспеченности пациентов с ревматическими заболеваниями высокоэффективной терапией генно-инженерными биологическими препаратами, который проводился совместно с некоммерческой общественной организацией пациентов с ревматическими заболеваниями «Надежда». Ведущие эксперты-ревматологи совместно с пациентами общества взаимопомощи при болезни Бехтерева обсудили

вопросы диагностики, лечения и доступности оказания высокотехнологичной помощи пациентам, страдающим анкилозирующим спондилитом.

В рамках Съезда был проведен обучающий семинар по капилляроскопии с интерактивным голосованием по клиническим задачам.

Отдельное заседание было проведено в рамках V Нестеровских чтений, посвященных памяти Анатолия Иннокентьевича Нестерова – выдающегося ученого, терапевта, создателя Института ревматизма и школы ревматологов в СССР. Углубленное изучение А.И. Нестеровым функции капиллярных сосудов у здорового и больного, физиотерапевтических методов лечения болезней сердца, сосудов и суставов было серьезной подготовкой к глубоким исследованиям проблемы ревматической лихорадки и ревматических пороков сердца. Им разработана классификация болезней суставов; дополнены классификация, номенклатура и диагностические критерии ревматизма, разработаны и внедрены в практику методы комплексной гормонально-медикаментозной терапии и бициллино-аспириновой профилактики, что способствовало значительному снижению заболеваемости ревматизмом в СССР. Его ученики представили доклады, посвященные новым взглядам на кальцинирующие поражения сердца, современным представлениям о методах оценки кардиоваскулярного риска у больных ревматическими заболеваниями.

В течение трех рабочих дней Съезда работала постерная сессия, на которой было представлено 84 доклада. Дипломами за лучшие постерные доклады на церемонии закрытия Съезда были награждены: И.Д. Заславский (Центр челюстно-лицевой реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России) за доклад «Малоинвазивное хирургическое лечение височно-нижнечелюстных суставов у пациентов с различной ревматической патологией»; М.А. Кунст (ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России) за исследование «Динамическое наблюдение за пациентами с ревматоидным артритом в рамках регионального регистра как эффективного инструмента лечения до достижения цели»; Е.Ю. Пономарева (ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России) за доклад «“Волчаночная маска” ВИЧ-инфекции в стадии СПИД»; М.М. Закиров (БУЗ ВО «ВОДКБ №1» г. Воронеж) за работу «Клиника и течение ANCA-ассоциированных васкулитов у детей»; Т.А. Панафидина (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) за исследование «Клиническое значение N-концевого фрагмента натрийуретического пептида у пациентов с системной красной волчанкой, не получающих патогенетическую терапию».

Участникам Съезда было представлено и вручено новое издание российских клинических рекомендаций по ревматологии, подготовленное Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России» и ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

В рамках Съезда прошло общее собрание членов Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) высоко оценившее работу президента и правления АРР за прошедшие 4 года и избравшее руководящие органы АРР на следующий срок. Президентом АРР переизбран академик РАН профессор Е.Л. Насонов, первым вице-президентом АРР – академик

РАН профессор В.И. Мазуров, вице-президентом АРР — д.м.н. профессор А.А. Баранов, генеральным секретарем АРР избрана д.м.н. В.Н. Амирджанова.

Президентами общественных организаций (ассоциаций и обществ ревматологов) России и стран ближнего зарубежья (Молдова, Армения, Белоруссия, Казахстан, Киргизия, Узбекистан) подписан договор о создании Евразийской лиги ревматологов.

Участники Съезда выразили искренне удовлетворение научной программой Съезда, охватившей основные направления и проблемы научно-практической ревматологии, а также высказали благодарность за отличную организацию работы Съезда.

В заключение следует отметить, что проблемы и вопросы, освещенные на VII Съезде ревматологов России, важны и актуальны для современного здравоохранения и направлены на совершенствование оказания медицин-

ской помощи населению, страдающему широко распространенными, социально значимыми ревматическими заболеваниями. Отмечено, что масштабность предстоящей работы в настоящее время требует от всего медицинского сообщества сплоченности и высокого профессионализма. От эффективности нашей работы зависит здоровье россиян — основа, которая определяет возможность поступательного развития нашей Родины.

*Сопредседатель организационного комитета
VII Съезда ревматологов России,
президент Ассоциации ревматологов России,
академик РАН Е.Л. Насонов*

*Генеральный секретарь
Ассоциации ревматологов России,
д.м.н. В.Н. Амирджанова*

Резолюция Совета экспертов: «Место ингибитора фосфодиэстеразы-4 в комплексном лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза и активного псориатического артрита»

Для ссылки: Резолюция Совета экспертов: «Место ингибитора фосфодиэстеразы-4 в комплексном лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза и активного псориатического артрита». Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):332-334.

RESOLUTION OF THE COUNCIL OF EXPERTS ON «THE PLACE OF PHOSPHODIESTERASE-4 INHIBITOR IN THE COMBINATION TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE PSORIASIS AND ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS»

For reference: Resolution of the Council of Experts on «The place of phosphodiesterase-4 inhibitor in the combination treatment of moderate to severe psoriasis and active psoriatic arthritis». Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):332-334 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-332-334>

11 мая 2017 г. в Санкт-Петербурге состоялся междисциплинарный Совет экспертов в области дерматологии и ревматологии под председательством главного ревматолога Российской Федерации, президента Ассоциации ревматологов России, академика РАН, профессора, д.м.н. Е.Л. Насонова и вице-президента ассоциации ревматологов России, главного ревматолога Северо-Западного федерального округа, заслуженного деятеля науки РФ, академика РАН, президента СЗГМУ им. И.И. Мечникова, профессора, д.м.н. В.И. Мазурова.

Состав участников Совета экспертов: Абдулганиева Д.И. (Казань), Беляева И.Б. (Санкт-Петербург), Василенко А.А. (Великий Новгород), Везикова Н.Н. (Петрозаводск), Дубиков А.И. (Владивосток), Жилиев Е.В. (Москва), Иливанова Е.П. (Ленинградская область), Инамова О.В. (Санкт-Петербург), Куликов А.И. (Ростов-на-Дону), Куликов А.Ю. (Москва), Коротаева Т.В. (Москва), Лиля А.М. (Санкт-Петербург), Марусенко И.М. (Петрозаводск), Меньшикова Л.В. (Иркутск), Малинина И.П. (Калининград), Несмеянова О.Б. (Челябинск), Петров А.В. (Симферополь), Петрова М.С. (Санкт-Петербург), Самигуллина Р.Р. (Санкт-Петербург), Тыренко В.В. (Санкт-Петербург), Хобейш М.М. (Санкт-Петербург), Шостак Н.Н. (Санкт-Петербург).

По данным разных авторов, псориатический артрит (ПсА) в общей популяции выявляется в 1–3% случаев. Распространенность ПсА среди больных псориазом варьирует от 7 до 40%. По результатам государственного статистического наблюдения, в Российской Федерации в 2015 г. было зарегистрировано 341 339 человек с диагнозом псориаз и 18 545 человек с диагнозом ПсА, из них 3695 — с диагнозом, установленным впервые в жизни. Из числа зарегистрированных больных с диагнозом ПсА на долю лиц в возрастной категории от 18 лет и старше приходится 97%, что в абсолютных числах составляет 18 069 человек.

Для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза в настоящее время рекомендованы системные средства (циклоsporин, метотрексат, производные ацитретина, системная фотохимиотерапия). В случае неэффективности, непереносимости стандартной системной небиологической терапии, а также при наличии сопутствующих заболеваний, исключающих возможность применения стандартной системной небиологической терапии, рекомендованы к применению генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, устекинумаб, секукинумаб.

К основным группам препаратов, применяемых для лечения ПсА на территории России, относятся нестероидные противовоспалительные средства, внутрисуставные глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные пре-

параты (БПВП). При неэффективности или непереносимости БПВП используются ГИБП: группа ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) и группа ингибиторов интерлейкинов (ИЛ12/23 и ИЛ17).

При доказанной эффективности ГИБП в лечении псориаза и ПсА применение препаратов данной группы имеет ряд ограничений: выработка антител на вводимый препарат, что может повлечь за собой снижение эффекта от проводимой терапии; риск возникновения инфекционных заболеваний, реакции гиперчувствительности, в особенности при парентеральном введении препаратов и др. Вышеперечисленные ограничения применения существующих методов терапии определяют необходимость создания новых эффективных и безопасных препаратов.

В России в 2016 г. был зарегистрирован препарат для лечения бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени и активного ПсА — апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа (ФДЭ4). Данный препарат не является представителем класса стандартных БПВП или ГИБП. Апремиласт относится к новому классу малых молекул, или таргетных синтетических базисных противовоспалительных средств (тсБПВП), и обладает рядом особенностей практического применения, что обуславливает актуальность определения места данного лекарственного средства в алгоритме терапии псориаза и ПсА.

Целью Совета Экспертов являлось рассмотрение результатов опыта применения апремиласта в рамках клинических испытаний, а также российских и зарубежных рекомендаций по ведению больных псориазом и ПсА для определения места препарата в терапии данных заболеваний и разработки рекомендаций для практического применения препарата.

Апремиласт обладает принципиально новым механизмом действия по сравнению с зарегистрированными препаратами для лечения псориаза и ПсА. Апремиласт специфически ингибирует ФДЭ4 внутри клеток, участвующих в процессе воспаления. При угнетении ФДЭ4 возрастает количество циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что в свою очередь ведет к подавлению воспалительной реакции за счет снижения продукции ФНО α , ИЛ12, ИЛ23, ИЛ17 и других провоспалительных факторов, а также повышения уровней противовоспалительных цитокинов, например ИЛ10.

В международных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) ESTEEM 1–2 и PALACE 1–4, в которых участвовали в том числе и российские исследователи, было показано, что апремиласт эффективен в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза, в том числе его проблемных форм (псориаза ногтей, волосистой части головы, ладонно-подошвенного псориаза) и ПсА. При ПсА апремиласт показал эффективность в отношении периферического артрита, дактилита, энтезита, спондилита, псориаза, а также достоверно повышал физическую активность пациентов и улучшал качество жизни больных. По результатам исследований было продемонстрировано, что пероральной прием 30 мг апремиласта 2 раза в день позволяет достичь улучшения ACR20, ACR50, ACR70, PASI75 соответственно у 61,3; 30,7; 12; 35,4% пациентов через 1 год терапии и у 66,5; 37,3; 21,0; 49,4% пациентов через 2 года терапии. Опубликованные данные о результатах лечения апремиластом свидетельствуют о том, что эффективность терапии оставалась стабильной течение 4 лет в рамках РКИ. Согласно систематическому анализу, эффективность апремиласта в лечении ПсА сопоставима с эффективностью ингибиторов ФНО α через 24 нед терапии. Результаты прямого сравнительного исследования апремиласта и этанерцепта в лечении псориаза также свидетельствуют о сопоставимой эффективности данных препаратов: через 16 нед терапии ответ PASI75 был достигнут у 11,9% в группе плацебо, у 39,8 и 48,2% пациентов в группах получавших соответственно апремиласт и этанерцепт. В рамках клинических исследований было показано, что апремиласт эффективен как у пациентов, которые ранее не получали ГИБП, так и у пациентов, у которых предшествующая терапия биологическими препаратами и/или БПВП была неэффективной.

Наиболее частыми неблагоприятными реакциями терапии апремиластом были диарея и тошнота, головная боль и инфекции верхних дыхательных путей. Сводный анализ данных по пациентам, принимавшим апремиласт в исследованиях ESTEEM и PALACE в течение 3 лет (1905 пациентов, 527 пациенто-лет), показал, что частота возникновения серьезных сердечно-сосудистых нежелательных реакций, злокачественных новообразований и тяжелых инфекций (на 100 пациенто-лет терапии) в группе пациентов, получавших апремиласт, была сопоставима с группой плацебо в течение плацебоконтролируемого пе-

риода (16 нед) и сохранялась на низком уровне при длительном лечении (данные представлены до 156-й недели терапии). В РКИ не сообщалось о случаях тяжелых оппортунистических инфекций, активации латентного туберкулеза, значимом отклонении лабораторных показателей. Апремиласт не относится к классу ГИБП, что определяет ряд особенностей клинического применения препарата: отсутствие иммуногенности и, соответственно, «феномена ускользания эффекта» терапии, низкий риск развития серьезных инфекций, пероральный прием препарата. Назначение апремиласта не требует проведения специального лабораторного мониторинга.

Важно отметить, что на территории Российской Федерации в исследованиях PALACE 1–3 (NCT01172938, NCT01212757, NCT01212770, ClinicalTrials.gov) приняли участие центры из следующих городов: Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Казани, Новосибирска, Пензы, Кемерово, Ярославля, Нижнего Новгорода, Воронежа, Смоленска, Владимира, Рязани. В РКИ было включено 126 пациентов в России, при этом общее число пациентов в вышеуказанных исследованиях составило 1493. Пациенты получали апремиласт в дозе 20 мг 2 раза в день ($n=32$) или 30 мг 2 раза в день ($n=48$) либо плацебо, с последующим переходом на терапию апремиластом ($n=46$). «Заслепленный» период исследования продолжался до 52-й недели терапии, общая длительность терапии в рамках исследования составила 5 лет. На Совете экспертов были рассмотрены данные до 208-й недели терапии. Ретроспективный анализ результатов, полученных в российской когорте пациентов, показал, что в целом по исходным характеристикам пациенты, участвовавшие в исследованиях в России, соответствовали общей когорте пациентов в исследованиях PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3. Обращает на себя внимание тот факт, что частота мутлирующего артрита в российской группе пациентов (21%) была выше, чем в общей популяции пациентов (1%), при этом число больных с олигоартритом было ниже (8% пациентов – в России, 29% пациентов – в общей популяции). Почти в половине случаев наблюдалось сочетание спондилита с периферическим артритом (47% больных), а также наличие дактилита – у 49% пациентов и энтезитов – у 68% пациентов. У больных со спондилитом среднее значение BASDAI составляло 6,8, что соответствует высокой активности спондилита. Среднее число болезненных и припухших суставов составляло соответственно 22 и 14 на момент включения в исследования. Распространенность поражения кожи у 68 (54%) больных была $\geq 3\%$. Несмотря на наличие некоторых отличий по характеристикам включенных в РКИ пациентов в России и общей когорте, эффективность апремиласта в когорте российских пациентов полностью соответствует эффективности, продемонстрированной в общей популяции пациентов в исследованиях PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3. На фоне терапии апремиластом в российской когорте отмечалось клиническое улучшение симптомов ПсА к 16-й неделе, при этом клинический ответ улучшался в течение первого года терапии: на 52-й неделе в группе пациентов, получавших 30 мг апремиласта 2 раза в день, ответ ACR20, ACR50 и ACR70 был достигнут у 55,2; 26,9 и 14,9% пациентов соответственно. Стабильный клинический ответ на терапию апремиластом сохранялся в течение 4 лет терапии. На 208-й неделе доля достигших ответа ACR20, ACR50 и ACR70 составляла соответственно 68,0; 44,9

и 22%. Неблагоприятные реакции, отмеченные как в плацебоконтролируемом периоде, так и на более поздних этапах наблюдения в исследованиях PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3 в российской когорте пациентов, соответствовали международным данным. В целом в РКИ апремиласт показал долгосрочную эффективность и благоприятный профиль безопасности в лечении ПсА как в общей популяции пациентов, так и в российской когорте больных.

В 2015 г. апремиласт был включен в международные рекомендации по лечению псориаза и ПсА — GRAPPA, EULAR, NICE и др. С учетом положительного опыта применения препарата в рамках клинических исследований, в том числе на территории Российской Федерации, а также на основании международных рекомендаций апремиласт был включен в Российские федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом и ПсА. В соответствии с рекомендациями, апремиласт может быть назначен пациентам при неэффективности или непереносимости БПВП либо при наличии противопоказаний к их применению. Кроме того, апремиласт может быть альтернативной терапевтической опцией у пациентов с неэффективностью/непереносимостью ГИБП. Важно отметить, что своевременное назначение таргетной терапии пациентам со среднетяжелым и тяжелым псориазом, ПсА позволяет снизить активность воспалительного процесса, увеличить функциональную активность суставов, предотвратить повреждение суставных поверхностей и, в целом, не только улучшить качество жизни пациента, но и отдалить наступление инвалидности.

В рамках клинико-экономического анализа эффективности препарата апремиласт в лечении псориатического артрита в России в сравнении с препаратами, включенными в стандарты, клинические рекомендации, перечни жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан (ОНЛС) и занимающими лидирующее положение на рынке (адалимумаб, устекинумаб и инфликсимаб), с целью расчета максимального эффекта применения апремиласта в рамках программы государственных гарантий были получены следующие результаты:

1. Расчет исходя из коммерческой цены на апремиласт и зарегистрированных в госреестре цен на препараты сравнения: стоимость курса терапии лекарственным препаратом апремиласт за весь период исследования (2 года), на 18% ниже стоимости лечения препаратом устекинумаб, на 33% ниже стоимости инфликсимаба и сопоставима по стоимости с адалимумабом.

2. Расчет исходя из проектной цены апремиласта для включения в Перечень ЖНВЛП: стоимость курса терапии лекарственным препаратом апремиласт за весь период исследования (2 года), в среднем на 26% ниже стоимости лечения препаратами сравнения: устекинумабом, адалимумабом и инфликсимабом. Применение апремиласта приводит к снижению общих прямых затрат на оказание медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи на 28% по сравнению с использованием таких лекарственных средств, как устекинумаб, адалимумаб и инфликсимаб, при переключении 1000 пациентов, а также на 21; 15; 42% при переключении одного пациента с терапии лекарственными средствами устекинумаб, адалимумаб и инфликсимаб соответственно. В денежном выражении экономия средств составляет 558 544 741 рубль.

Совет экспертов постановил:

1. Апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4, является представителем нового класса малых молекул, или тсБПВП, в лечении псориаза и ПсА. В ходе международных РКИ было показано, что апремиласт эффективен в лечении различных проявлений ПсА (периферического артрита, энтезита, дактилита, спондилита), а также среднетяжелого, тяжелого бляшечного псориаза, в том числе псориаза проблемных локализаций. Для апремиласта характерно благоприятное соотношение риск/польза при длительном применении: стабильный эффект терапии, отсутствие иммуногенности, признаков гепато- и кардиотоксичности, низкий риск развития серьезных инфекций.

2. Апремиласт продемонстрировал сходную краткосрочную и долгосрочную (в течение 5 лет) эффективность и безопасность в российский когорте пациентов с ПсА, включенных в международные РКИ.

3. В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по лечению ПсА, апремиласт рекомендуется больным с высокой активностью периферического артрита, энтезита и дактилита при неэффективности/непереносимости предшествующей терапии синтетическими БПВП (сБПВП) или с противопоказаниями к назначению сБПВП, а также с неэффективностью/непереносимостью ГИБП или противопоказаниями к назначению ГИБП.

4. Совет экспертов рекомендует включить апремиласт в Перечни ЖНВЛП и ОНЛС для лечения активного псориатического артрита, а также среднетяжелого, тяжелого псориаза у пациентов старше 18 лет.