

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2017; 55(4)

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:

Дубинина Т.В.,
Гайдукова И.З.,
Годзенко А.А. и др.
«Рекомендации по оценке
активности болезни
и функционального состоя-
ния больных анкилозирую-
щим спондилитом в клини-
ческой практике».
Измерение экскурсии
грудной клетки

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. Лила, Санкт-Петербург, Россия
Г.В. Лукина, Москва, Россия
В.И. Макарова, Архангельск, Россия
Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия
Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия
В.П. Павлов, Москва, Россия
С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия
А.П. Ребров, Саратов, Россия
Я.А. Сигидин, Москва, Россия
Н.Ф. Сорока, Минск, Беларусь
В.Н. Сороцкая, Тула, Россия
Т.М. Черных, Воронеж, Россия
Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия
С.С. Якушин, Рязань, Россия

EDITORIAL BOARD:

E.I. Alekseyeva, Moscow, Russia
V.V. Badokin, Moscow, Russia
A.I. Dubikov, Vladivostok, Russia
I.A. Zborovskaya, Volgograd, Russia
A.E. Karateev, Moscow, Russia
V.N. Kovalenko, Kiev, Ukraine
V.I. Konenkov, Novosibirsk, Russia
N.I. Korshunov, Yaroslavl, Russia
A.M. Lila, St. Petersburg, Russia
G.V. Lukina, Moscow, Russia
V.I. Makarova, Arkhangelsk, Russia
L.V. Menshikova, Irkutsk, Russia
E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia
V.P. Pavlov, Moscow, Russia
S.G. Radenska-Lopovok, Moscow, Russia
A.P. Rebrov, Saratov, Russia
Ya.A. Sigidin, Moscow, Russia
N.F. Soroka, Minsk, Belarus
V.N. Sorotskaya, Tula, Russia
T.M. Chernykh, Voronezh, Russia
N.P. Shilkina, Yaroslavl, Russia
S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

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(4):335–460
© 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

ПЕРЕДОВАЯ

Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению	339
<i>Насонов Е.Л., Лила А.М., Галушко Е.А., Амирджанова В.Н.</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике	344
<i>Дубинина Т.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А., Лапина С.А., Ребров А.П., Румянцева О.А., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Дубиков А.И., Иванова О.Н., Коротаева Т.В., Несмеянова О.Б., Никишина И.П., Оттева Э.Н., Раскина Т.А., Смирнов А.В., Ситало А.В., Эрдес Ш.Ф.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA)	351
<i>Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Зонина Е.В., Князева Л.А., Марусенко И.М., Несмеянова О.Б., Плассина Т.В., Шаповалова Ю.С., Илизанова Е.П., Кречикова Д.Г., Петровичева Н.А., Решетько О.В., Денисов Л.Н., Гордеев И.Г., Давыдова А.Ф., Еремичева Н.А., Земцова Е.В., Иванова Т.Б., Кастанаян А.А., Покровская Т.Г., Смакотина С.А., Смолячук Е.А., Артемьева А.В., Иванов Р.А., Усачева Ю.В., Черняева Е.В.</i>	
Динамика уровня FoxP3+ регуляторных Т-лимфоцитов у больных ранним ревматоидным артритом на фоне терапии метотрексатом.	360
<i>Авдеева А.С., Рубцов Ю.П., Попкова Т.В., Дыйканов Д.Т., Насонов Е.Л.</i>	
Влияние абатацепта на динамику биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом	368
<i>Борисова М.А., Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Черкасова М.В., Аронова Е.С., Глухова С.И., Насонов Е.Л.</i>	
Клиническое значение N-концевого фрагмента натрийуретического пептида у пациентов с системной красной волчанкой, не получающих патогенетическую терапию.	376
<i>Панафидина Т.А., Сохова М.А., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Александрова Е.Н., Корсакова Ю.О., Волков А.В.</i>	
Показатели жесткости артерий у больных ревматоидным артритом и ишемической болезнью сердца	382
<i>Круглый Л.Б., Заирова А.Р., Фомичева О.А., Карпов Ю.А., Рогоза А.Н., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л.</i>	
Языковая, культурная адаптация и валидация опросника Kujala среди пациентов с болями в переднем отделе коленного сустава	388
<i>Кузнецов И.А., Майков С.В., Салихов М.Р., Шулепов Д.А., Авдеев А.И.</i>	
Влияние синтетических базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и психофармакологической терапии на динамику психических расстройств у больных ревматоидным артритом	393
<i>Абрамкин А.А., Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Насонов Е.Л.</i>	

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Профилактика острой ревматической лихорадки: современные аспекты	403
<i>Белов Б.С., Кузьмина Н.Н., Мединцева Л.Г.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени	409
<i>Насонов Е.Л.</i>	

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Эффективность и безопасность применения ритуксимаба при ревматоидном артрите (новые данные)	420
<i>Кусевич Д.А., Авдеева А.С.</i>	

ОБЗОРЫ

Поражение печени при псориазе и псориазическом артрите: обзор литературы	429
<i>Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В.</i>	
Диета при подагре и гиперурикемии	436
<i>Желябина О.В., Елисеев М.С.</i>	

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Индукцированный инфликсимабом волчаночно-подобный синдром у больной ревматоидным артритом (описание случая): случайность или закономерность?	446
<i>Муравьев Ю.В., Лебедева В.В., Аламанкина С.Ю.</i>	

ДИСКУССИИ

Информативно ли партнерское участие больных в фармакологическом надзоре?	449
<i>Муравьев Ю.В.</i>	

Проект национальных клинических рекомендаций (основные положения). Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. По результатам совещания группы экспертов, Москва, 01.04.2017	452
--	-----

ИНФОРМАЦИЯ

Резолюция совещания экспертов по теме: «Вопросы повышения доступности инновационных методов лечения для пациентов со спондилоартритами»	457
<i>Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Лила А.М., Эрдес Ш.Ф., Каратеев Д.Е., Верткин А.Л., Зырянов С.К., Дубиков А.И., Фролов М.Ю., Обухова О.В.</i>	

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Strategy for development of rheumatology: From scientific achievements to practical healthcare. 339
Nasonov E.L., Lila A.M., Galushko E.A., Amirdzhanova V.N.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice 344
*Dubinina T.V., Gaidukova I.Z., Godzenko A.A., Lapshina S.A., Rebrov A.P., Rumyantseva O.A.,
Badokin V.V., Bochkova A.G., Bugrova O.V., Dubikov A.I., Ivanova O.N., Korotaeva T.V.,
Nesmeyanova O.B., Nikishina I.P., Otteva E.N., Raskina T.A., Smirnov A.V., Sitalo A.V., Erdes Sh.F.*

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- The efficacy and safety of rituximab biosimilar (Acellbia®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent:
Results of Phase III (ALTERRA) clinical trial 351
*Nasonov E.L., Mazurov V.I., Zonova E.V., Knyazeva L.A., Marusenko I.M., Nesmeyanova O.B.,
Plaksina T.V., Shapovalova Yu.S., Ilivanova E.P., Krechikova D.G., Petrochenkova N.A., Reshetko O.V.,
Denisov L.N., Gordeev I.G., Davydova A.F., Eremina N.A., Zemerova E.V., Ivanova T.B., Kastanayan A.A.,
Pokrovskaya T.G., Smakotina S.A., Smolyarchuk E.A., Artemyeva A.V., Ivanov R.A., Usacheva Yu.V., Chernyaeva E.V.*
- Changes in the level of FoxP3+ regulatory T lymphocytes in patients with early rheumatoid arthritis during methotrexate therapy 360
Avdeeva A.S., Rubtsov Yu.P., Popkova T.V., Dyikanov D.T., Nasonov E.L.
- The effect of abatacept on blood biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. 368
*Borisov M.A., Mazina G.V., Sigidin Ya.A., Luchikhina E.L., Karateev D.E.,
Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Cherkasova M.V., Aronova E.S., Glukhova S.I., Nasonov E.L.*
- Clinical significance of N-terminal fragment of natriuretic peptide in patients
with systemic lupus erythematosus who do not receive pathogenetic therapy. 376
Panafidina T.A., Sokhova M.A., Popkova T.V., Novikova D.S., Aleksandrova E.N., Korsakova Yu.O., Volkov A.V.
- Signs of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis and coronary heart disease 382
*Kruglyi L.B., Zairova A.R., Fomicheva O.A., Karpov Yu.A.,
Rogoza A.N., Gerasimova E.V., Novikova D.S., Popkova T.V., Nasonov E.L.*
- Linguistic and cultural adaptation and validation of the Kujala questionnaire among patients with pain in the anterior part of knee joint 388
Kuznetsov I.A., Maikov S.V., Salikhov M.R., Shulepov D.A., Avdeev A.I.
- Effects of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, biological agents, and psychopharmacotherapy
on the mental disorders in patients with rheumatoid arthritis 393
Abramkin A.A., Lisitsyna T.A., Veltishchev D.Yu., Seravina O.F., Kovalevskaya O.B., Nasonov E.L.

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Prevention of acute rheumatic fever: Current aspects 403
Belov B.S., Kuzmina N.N., Medyntseva L.G.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

- Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets 409
Nasonov E.L.

YOUNG SCIENTISTS' FORUM

- The efficacy and safety of rituximab in rheumatoid arthritis: New evidence 420
Kusevich D.A., Avdeeva A.S.

REVIEWS

- Liver damage in psoriasis and psoriatic arthritis: A literature review 429
Korsakova Yu.L., Korotaeva T.V.
- Diet in gout and hyperuricemia. 436
Zhelyabina O.V., Eliseev M.S.

CLINICAL OBSERVATION

- Infliximab-induced lupus-like syndrome in a female patient with rheumatoid arthritis (a case report): An accident or regularity? 446
Muravyev Yu.V., Lebedeva V.V., Alamankina S.Yu.

DISCUSSIONS

- Is the patient partnership informative in pharmacovigilance? 449
Muravyev Yu.V.
- Draft national clinical guidelines (general provisions). Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.
According to the results of the Expert Group Meeting, Moscow, 01.04.2017. 452

INFORMATION

- Resolution of the Expert Meeting on Increasing the Availability of Innovative Treatments for Patients with Spondyloarthritis 457
*Nasonov E.L., Mazurov V.I., Lila A.M., Erdes Sh.F., Karateev D.E.,
Vertkin A.L., Zyranov S.K., Dubikov A.I., Frolov M.Yu., Obukhova O.V.*

Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению

Насонов Е.Л.^{1,2}, Лиля А.М.¹, Галушко Е.А.¹, Амирджанова В.Н.¹

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@iramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov; nasonov@iramn.ru

Поступила 17.07.17

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Галушко ЕА, Амирджанова ВН. Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):339–343.

STRATEGY FOR DEVELOPMENT OF RHEUMATOLOGY:
FROM SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS TO PRACTICAL HEALTHCARE
Nasonov E.L.^{1,2}, Lila A.M.¹, Galushko E.A.¹, Amirdzhanova V.N.¹

For reference: Nasonov EL, Lila AM, Galushko EA, Amirdzhanova VN. Strategy for development of rheumatology: From scientific achievements to practical healthcare. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):339–343 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-339-343>

Ревматология, предметом которой является изучение фундаментальных и клинических проблем ревматических заболеваний (РЗ), относится к числу важнейших направлений медицинской науки. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) РЗ входят в XIII класс «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» (БКМС). Анализ значимости основных групп хронических заболеваний (сердечно-сосудистые, онкологические, аллергические, неврологические, гематологические заболевания, хронические заболевания легких, сахарный диабет) показывает, что именно РЗ вносят наибольший вклад в снижение работоспособности, ухудшение общего состояния здоровья пациента и число обращений к врачам первичного звена [1, 2].

РЗ можно рассматривать как факторы риска тяжелых хронических заболеваний, следствием которых являются сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда, инсульт, тромбозы других крупных сосудов), острая и хроническая почечная недостаточность, переломы костей скелета, легочная недостаточность, депрессия и др. В мире расходы на здравоохранение, связанные с РЗ, продолжают расти, несмотря на разработку современной научно обоснованной стратегии лечения основных РЗ, включая использование высокотехнологичных методов (генно-инженерных биологических препаратов — ГИБП).

РЗ встречаются у людей всех возрастов, но многие из них имеют четкую тенденцию к значительному накоплению по мере увеличения возраста пациентов. В России ежегодно впервые диагностируется до 700 тыс. новых случаев воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и системных

заболеваний соединительной ткани [3]. По данным крупного эпидемиологического исследования (более 76 тыс. человек в 18 регионах Российской Федерации), проведенного под эгидой ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, выявлено существенное занижение (в 2,5–5 раз) статистических показателей распространенности РЗ среди взрослого населения, регистрируемых на основании обращаемости пациентов в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) [4]. Анализ заболеваемости в федеральных округах Российской Федерации показал, что имеется ряд территорий, в которых уровень заболеваемости РЗ значительно отличается от среднероссийских показателей [3]. Это не в последнюю очередь связано с низким уровнем обращаемости за медицинской помощью, во многом обусловленным значительной удаленностью больших территорий от специализированных центров, а также недостаточным уровнем подготовки врачей первичного звена по проблемам ревматологии, которые неизбежно приводят к серьезным дефектам диагностики и регистрации РЗ. Отмеченный за последние годы рост обращаемости к терапевтам по поводу РЗ (на 40%), а также дефицит в амбулаторном звене специалистов-ревматологов подтверждают актуальность подготовки квалифицированных кадров не только среди ревматологов, но и среди врачей первичного звена. Кроме того, научный и прикладной междисциплинарный потенциал РЗ предполагает использовать не только опыт, накопленный ревматологами в XXI в., но и достижения других медицинских специальностей. Междисциплинарное взаимодействие позволит оптимизировать расходы на оказание помощи больным РЗ и повысить качество оказания медицинской помощи населению России

Особое внимание привлекают иммуновоспалительные (аутоиммунные) РЗ (ИВРЗ), которые входят в число наиболее тяжелых болезней у взрослых и детей [5, 6]. К ним относятся ревматоидный артрит (РА), ювенильные артриты, спондилоартриты, а также системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), болезнь Шегрена, системные васкулиты и др. Важное значение ИВРЗ для современной медицины определяется их высокой распространенностью в популяции, трудностью их ранней диагностики, быстрым наступлением инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом. Теоретическим основанием для объединения этих заболеваний в один класс является превалирование поражения костно-мышечной системы в клинической картине, наличие общих иммуногенетических факторов предрасположенности и патогенетических механизмов, связанных с нарушениями в системе иммунитета.

Полученные за последние годы данные, касающиеся разработки методов диагностики, инновационной терапии [7] и реабилитации ИВРЗ на ранних стадиях (концепция «Лечение до достижения цели»), бурный прогресс ревмоортопедии, развитие регистров основных ИВРЗ [8–10], изучение проблемы коморбидности в ревматологии [11], создание современных классификационных и диагностических критериев, положенных в основу клинических рекомендаций (протоколов лечения) [12, 13], создали предпосылки для совершенствования организации ревматологической службы и прогресса современной ревматологии как важной прикладной медицинской науки в целом.

Представляется возможным обозначить ряд основных направлений стратегического развития ревматологии в России.

Доступность и качество специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи населению на основе развития и внедрения маршрутизации пациентов с РЗ в ревматологическую службу России.

Для создания эффективной трехуровневой системы оказания медицинской помощи больным РЗ планируется развивать не только специализированные виды медицинской помощи, в том числе реабилитационную, но и первичную медико-санитарную помощь. Для реализации данной задачи необходимо внедрять в реальную клиническую практику разработанные Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России» (АРР) клинические рекомендации (протоколы лечения), обеспечивающие технологически ранжированную на уровне и методологически распределенную на последовательные периоды стандартизованную схему лечения пациентов с РЗ. Их применение позволит на каждом из этапов обеспечить оптимальный объем медицинской или реабилитационной помощи и при этом исключить использование лечебных ресурсов избыточного или недостаточного уровня. При дальнейшей государственной поддержке для совершенствования системы реабилитационной помощи пациентам с РЗ необходимо более широко внедрять современные технологии медицинской реабилитации, разработанные и апробированные в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и других ревматологических и реабилитационных центрах России.

Ключевым компонентом реализации данного направления является детальный анализ деятельности ревматологической службы регионов и федеральных округов в со-

ответствии с Приказом Минздрава России от 12 ноября 2012 г. №900н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю “ревматология”». На основании анализа территориальных особенностей ревматологической службы необходимо сформировать предложения по внесению изменений в Приказ №900н для дальнейшего перехода на эффективную многоуровневую систему оказания медицинской помощи больным РЗ.

С целью повышения качества и оптимизации затрат на оказание медицинской помощи больным РЗ (в том числе работа по клинко-статистическим группам — КСГ — и клинко-затратным группам — КЗГ) необходимо продолжить внедрение Всероссийского национального регистра больных РЗ в ревматологическую службу России. Всероссийский национальный регистр больных РЗ (далее — Регистр) позволит выделить в каждом регионе с учетом специфики территориального округа статистически значимые группы пациентов с различными вариантами течения РЗ для тарифного регулирования и предотвращения рисков отклонения от плана по КСГ и КЗГ. На основании статистической отчетности, предоставляемой из Регистра, главные ревматологи регионов смогут проводить анализ практического применения клинических рекомендаций (протоколов лечения) на всех этапах оказания медицинской помощи больным РЗ, с дальнейшей корректировкой в зависимости от специфики экономических возможностей региона. С целью детализации затрат по нозологическим формам РЗ возможна дифференциация пациентов по дополнительным критериям («портрет» пациента с сопутствующей патологией — междисциплинарное взаимодействие). Для совершенствования оплаты (тарифов) по КСГ и КЗГ в каждом регионе материалы Регистра позволят организовать постоянный мониторинг за состоянием пациентов, пролеченных с использованием различных методов и схем лечения.

Обеспечение современного уровня профессиональной подготовки врачей кадров по специальности «Ревматология» на базе профессиональных стандартов и клинических рекомендаций (протоколов лечения) с увеличением числа врачей, получающих непрерывное дополнительное профессиональное образование по Программе «Образование через всю жизнь», разработанной ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой совместно с кафедрой ревматологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» и проводимой под руководством АРР [14].

Для успешной реализации данного направления необходимо расширить взаимодействие главных ревматологов регионов с федеральными научно-образовательными кластерами (в том числе с кафедрами факультетской терапии) с целью стандартизации и оптимизации программ профессиональной подготовки специалистов-ревматологов и врачей-терапевтов с учетом разработанных клинических рекомендаций (протоколов лечения). В рамках плановой работы Правления АРР — разработать необходимый пакет предложений в Минздрав России по внесению изменений в целевые программы подготовки специалистов-ревматологов с учетом особенностей функционирования ревматологической службы в регионах страны для дальнейшего формирования новой системы допуска к профессиональной деятельности. Расши-

рять в регионах внедрение программы непрерывного медицинского образования по специальности «Ревматология» — «Образование через всю жизнь», в том числе с использованием информационных (дистанционных) технологий с целью повышения эффективности «целевой» подготовки специалистов-ревматологов и врачей первичного звена.

Развитие междисциплинарного взаимодействия специалистов-ревматологов и врачей других специальностей по проблемам диагностики и лечения больных РЗ в реальной клинической практике.

На основании данных научных исследований сформировать в отношении распространенных и социально значимых РЗ группы наиболее частых коморбидных и мультиморбидных заболеваний, осложнений, вариантов «нестандартного» течения болезни, с дальнейшей разработкой алгоритмов диагностики и лечения, а также системой маршрутизации данных групп пациентов. Назрела необходимость в создании комплексных междисциплинарных образовательных программ (совместно с медицинскими профессиональными ассоциациями), междисциплинарных клинических рекомендаций (протоколов лечения) с целью внедрения их в практику стационарной и амбулаторной помощи.

Развитие профессионального сообщества медицинских сестер для комплексного подхода к системе оказания медицинской помощи больным РЗ.

В ходе пилотного проекта, проводимого ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, под руководством АРР разработана программа профессиональной подготовки медсестер по специальности «Ревматология» (в том числе методические пособия по основным РЗ и интернет-сайт), которая может быть в дальнейшем внедрена в профессиональное обучение по специальности «Сестринское дело» [квалификация (степень) — «бакалавр»].

Программа научных исследований

Основные направления развития фундаментальных и прикладных исследований в медицине сформулированы в Приказе Минздрава России от 30 апреля 2013 г. №281 «Об утверждении научных платформ медицинской науки», который детализирует распоряжения Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. №2580-р об утверждении Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г. (Собрание законодательства Российской Федерации, 2013, №2, ст. 111). Напомним, что платформа «Иммунология», включающая основные направления научных исследований в ревматологии, касающиеся в первую очередь ИВРЗ, содержит следующие основные положения: «Поиск биомаркеров предрасположенности и ранней диагностики аутоиммунных заболеваний. Совершенствование подходов к фармакотерапии аутоиммунных заболеваний генно-инженерными биологическими препаратами и другими препаратами «таргетной» терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови, проведением многоцентровых клинических испытаний инновационных противовоспалительных препаратов и биоэквивалентных форм (biosimilars) генно-инженерных биологических препаратов, расширением российского (on-line) регистра пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями. Важнейшим направлением является исследование репертуаров Т-клеточных рецепто-

ров больных аутоиммунными заболеваниями, в том числе изучение степени вовлеченности клональных популяций Т-лимфоцитов в возникновение и развитие аутоиммунных заболеваний, поиск характерных для ревматических заболеваний вариантов Т-клеточных рецепторов как мишеней для диагностики и индивидуальной терапии, изучение влияния на репертуары Т-клеточных рецепторов иммуномодулирующей и иммуносупрессивной терапии ревматических заболеваний. В плане разработки основ предикативной медицины в области ревматологии интерес представляет изучение генетических маркеров предрасположенности к остеопорозу; генетических факторов, влияющих на переносимость лекарственных препаратов при ревматических заболеваниях».

В перспективе основные направления, которые будут способствовать прогрессу ревматологии в XXI в., обусловлены достижениями трансляционной медицины, создающим предпосылки для переноса и адаптации достижений фундаментальных биомедицинских исследований для решения проблем клинической ревматологии, связанных с персонализированным подходом к лечению ИВРЗ. К ним относятся:

- Изучение генетической и иммунологической природы гетерогенности (фенотипы и эндотипы) ИВРЗ как клинко-иммунологических синдромов [6].
- Выявление новых внеклеточных («провоспалительные» цитокины и их мембранные рецепторы) и внутриклеточных (JAK-киназа, тирозинкиназа Брутона, селезеночная тирозинкиназа и другие «сигнальные» молекулы) «мишеней» для терапии ГИБП и низкомолекулярными ингибиторами «сигнальных» молекул (так называемая таргетная терапия) [7, 15].
- Изучение факторов риска, включая генетическую предрасположенность (широкомасштабный скрининг генома, генетическое картирование), эпигенетические нарушения (метилирование ДНК, ацетилирование гистона, роль микро-РНК), факторы внешней среды (инфекции, курение, диета, загрязнение воздуха и др.), разработка сывороточных и тканевых лабораторных биомаркеров, позволяющих прогнозировать вероятность развития ИВРЗ, в первую очередь РА, в группах риска (кровные родственники пациентов с РА, пациенты с неспецифическими мышечно-скелетными проявлениями и клинически подозрительной артралгией) и псориатического артрита (ПсА) — у пациентов с псориазом.
- Разработки биомаркеров и методов визуализации (ультразвуковое и магнитно-резонансное исследование суставов, позитронно-эмиссионная томография), позволяющих охарактеризовать динамику активности иммуновоспалительного процесса, быстро оценить эффективность применяемых для лечения ИВРЗ противовоспалительных и иммуномодулирующих препаратов, прогнозирование «чувствительности» или «рефрактерности» к проводимой терапии, развития ремиссии и обострения, риска коморбидных заболеваний (кардиоваскулярная патология, злокачественные новообразования, остеопороз, психические нарушения и др.) при ИВРЗ.

- Изучение роли патологии микробиома (слизистая оболочка кишечника, легкие, пародонт) в этиологии и иммунопатогенезе ИВРЗ.
- Разработка новых ГИБП (моноклональные антитела — МАТ, рекомбинантные белки), блокирующих важные механизмы воспаления и тканевой деструкции при ИВРЗ, включая интерлейкин 23 (ИЛ23), ИЛ21, ИЛ22, ИЛ20, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, хемокины, интерферон типа I (при СКВ), C5a-компонент комплемента, активацию Toll-рецепторов, восстановление иммунологической толерантности на уровне Т-регуляторных клеток (низкие дозы ИЛ2, активированные толерогенные дендритные клетки и другие типы Т-регуляторных клеток), В-регуляторных клеток и др.
- Усовершенствование существующих ГИБП (МАТ к В-клеткам, ингибиторы фактора некроза опухоли α — ФНО α — и ИЛ6) в отношении увеличения их эффективности и снижения риска нежелательных реакций.
- Разработка биспецифических МАТ, одновременно блокирующих активность двух «провоспалительных» цитокинов (например, ФНО α и ИЛ17, ИЛ6 и ИЛ21, ФНО α и ICAM1 и др.).
- Поскольку сроки патентов для большинства применяемых в клинической практике ГИБП истекают в период с 2016 по 2028 г., важное направление научных и клинических исследований в ревматологии связано с участием в создании отечественных биоаналогов ГИБП [16, 17] и оригинальных препаратов, внедрение которых в клиническую практику позволит в перспективе снизить стоимость терапии и сделать ее более доступной для больных, страдающих ИВРЗ. Российская биотехнологическая компания «БИОКАД» совместно ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (в рамках договора о сотрудничестве) и другими ревматологическими научными и клиническими центрами России планирует разработку и клинические испытания следующих ГИБП для лечения ИВРЗ: препарат BCD-085 (гуманизированные

МАТ к ИЛ17A/F) для лечения спондилоартритов, ПсА и, возможно, РА); препарат BCD-089 (человеческие МАТ к α -субъединице рецептора ИЛ6) для лечения РА, ювенильного идиопатического артрита, гигантоклеточного артериита, ревматической полимиалгии и, вероятно, широкого круга других ИЛ6-зависимых ИВРЗ; препарат BCD-121 (биспецифические МАТ к ФНО α и ИЛ17) для лечения спондилоартритов, ПсА и РА [18]. Группа компаний «Р-Фарм» (получила права на разработку, регистрацию, производство и продажу препарата в рамках глобального лицензионного соглашения с международной фармацевтической компанией UCSB) совместно с ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проводит клинические испытания препарата олокизумаб (МАТ к ИЛ6) для лечения РА.

Прогресс в ревматологии в XXI в. во многом связан с расширением показаний (off-label) для назначения ГИБП и таргетных препаратов при различных ИВРЗ, в том числе при СКВ, системных васкулитах, синдроме Шегрена, болезни Бехчета, ССД, идиопатических воспалительных миопатиях, IgG4-ассоциированных заболеваниях, а также остеоартрите, тендинопатиях и остеопорозе.

Можно надеяться, что развитие этих научных направлений современной ревматологии, наряду с совершенствованием ревматологической службы в России и повышением квалификации врачей ревматологов, создадут предпосылки для снижения заболеваемости и коренного улучшения здоровья пациентов, страдающих РЗ.

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. Report of a WHO Scientific Group. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. Geneva: World Health Organization; 2003.
2. Perruccio AV, Power JD, Badley EM. The relative impact of 13 chronic conditions across three different outcomes. *Epidemiol Community Health*. 2007;611:1056-61. doi: 10.1136/jech.2006.047308
3. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):5-7 [Balabanova RM, Erdes ShF. Rheumatic diseases in the adult population in federal districts of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):5-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-5-7
4. Фолomeева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4-13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529
5. Насонов ЕЛ. Проблемы ревматоидного артрита в XXI столетии. Вестник Российской академии наук. 2015;85:744-54 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis in the 21st century. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Nauk*. 2015;85:744-54 (In Russ.)].
6. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник РАМН. 2015;70(2):169-82 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases — problems of immunopathology and personified therapy. *Vestnik RAMN*. 2015;70(2):169-82 (In Russ.)].
7. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p.].

8. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):472-84 [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (Communication I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-50-62
9. Асеева ЕА, Дубиков АИ, Левашева ЛА и др. Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):520-6 [Aseeva EA, Dubikov AI, Levasheva LA, et al. The registry of systemic lupus erythematosus patients, a Eurasian cohort (RENAISSANCE). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):520-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-520-526
10. Бекетова ТВ. Значение Национального регистра больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами как инновационного инструмента персонализированной индукционной и поддерживающей терапии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):499-507 [Beketova TV. The value of the Russian National Registry of patients with ANCA-associated systemic vasculitis as an innovative tool of personalized induction and maintenance therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):499-507 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-499-507
11. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362-5 [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
12. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.].
13. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: Российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557-71 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and International guidelines. A pilot study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
14. Насонов ЕЛ, Галушко ЕА, Амирджанова ВН. Непрерывное профессиональное образование врачей-ревматологов как условие модернизации ревматологической службы страны. Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):12-3 [Nasonov EL, Galushko EA, Amirdzhanova VN. Continuous professional education of rheumatologists as a condition for modernization of rheumatology service of the country. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):12-3 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1266
15. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
16. Насонов ЕЛ, Зонова ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
17. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40 [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
18. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201-10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):201-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210

Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике

Дубинина Т.В.¹, Гайдукова И.З.², Годзенко А.А.³, Лапшина С.А.⁴,
Ребров А.П.², Румянцева О.А.¹, Бадокин В.В.³, Бочкова А.Г.⁵, Бугрова О.В.⁶,
Дубиков А.И.⁷, Иванова О.Н.⁸, Коротаева Т.В.¹, Несмеянова О.Б.⁹, Никишина И.П.¹,
Оттева Э.Н.¹⁰, Раскина Т.А.¹¹, Смирнов А.В.¹, Ситало А.В.¹², Эрдес Ш.Ф.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁵Медицинский центр «Агат», Егорьевск, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия;

⁷Медицинский центр «СНАС», Владивосток, Россия;

⁸БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия;

⁹БУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия;

¹⁰ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия;

¹¹ФГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия», Кемерово, Россия;

¹²МРОБОИ «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева», Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²410012 Саратов, ул. Большая Садовая, 112; ³125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1; ⁴420012 Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁵140300 Московская обл., Егорьевск, ул. Рязанская, 50; ⁶460000 Оренбург, ул. Советская, 6; ⁷690105 Владивосток, ул. Русская, 76; ⁸394066 Воронеж, Московский проспект, 151; ⁹454092

В статье представлены рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике, разработанные экспертами с учетом международного и отечественного опыта ведения таких пациентов.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; BASDAI; ASDAS; BASFI; BASMI; MASES; оценка периферических суставов.

Для ссылки: Дубинина Т.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А. и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):344-350.

GUIDELINES FOR THE ASSESSMENT OF DISEASE ACTIVITY AND FUNCTIONAL STATUS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS IN CLINICAL PRACTICE

Dubinina T.V.¹, Gaidukova I.Z.², Godzenko A.A.³, Lapshina S.A.⁴, Rebrov A.P.², Rumyantseva O.A.¹,
Badokin V.V.³, Bochkova A.G.⁵, Bugrova O.V.⁶, Dubikov A.I.⁷, Ivanova O.N.⁸, Korotaeva T.V.¹,
Nesmeyanova O.B.⁹, Nikishina I.P.¹, Otteva E.N.¹⁰, Raskina T.A.¹¹, Smirnov A.V.¹, Sitalo A.V.¹², Erdes Sh.F.¹

The paper gives the recommendations for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice, which have been developed by experts, by taking into account international and Russian experience in managing these patients.

Key words: ankylosing spondylitis; BASDAI; ASDAS; BASFI; BASMI; MASES, assessment of peripheral joints.

For reference: Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):344-350 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-344-350>

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1].

За последние десятилетия было проведено большое количество клинических испытаний, в которых изучались эффективность и безопасность новых генно-инженерных биологических препаратов при АС. Эти исследования продемонстрировали необходимость создания унифицированных методик оценки воспалительной активности, функционального статуса, качества жизни и ответа на терапию у больных АС. Важность использования единых инструментов оценки была продиктована в том числе и низкой чувствительностью лабораторных показателей воспаления, включая С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), которые в меньшей степени, чем выраженность боли и скованности, а также данные объективного обследования, отражают состояние пациента. В даль-

нейшем большинство из разработанных методик стали широко использоваться в повседневной клинической практике.

В 1995 г. Международной рабочей группой по оценке СпА — ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) — была начата разработка базового набора инструментов, который должен использоваться при проведении клинических испытаний лекарственных препаратов и в рутинной практике при АС. С тех пор основной набор инструментов регулярно обновляется. Важным достижением явилось создание критериев оценки эффективности терапии: ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, ASAS частичная ремиссия, а также индексов активности заболевания, функции позвоночника и суставов, оценки подвижности осевого скелета.

Сегодня, согласно рекомендациям ASAS, после установления диагноза АС ключевыми параметрами, которые должны регулярно мониторироваться в клинической практике и отражаться в амбулаторной карте/истории болезни, являются показатели, входящие в набор инструментов, представленных в табл. 1 [2].

Челябинск, ул. Воровского, 70; ¹⁰680009 Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; ¹¹650029 Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; ¹²107078 Москва, ул. Новая Басманная, 9/2-4, стр. 6

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

²V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁴Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia;

⁵Agat Medical Center, Egorievsk, Russia; ⁶Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia; ⁷SANAS Medical Center, Vladivostok, Russia;

⁸Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia;

⁹Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; ¹⁰Institute for Postgraduate Training of Health Professionals, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia;

¹¹Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia;

¹²Mutual Aid Society of Bechterew's Disease, Moscow, Russia

¹³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;

¹⁴112, Bolshaya Sadovaya St., Saratov 410012;

¹⁵2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993;

¹⁶49, Butlerov St., Kazan 420012; ¹⁷50, Ryazanskaya St., Egorievsk, Moscow Region 140300;

¹⁸6, Sovetskaya St., Orenburg 460000; ¹⁹76, Russkaya St., Vladivostok 690105;

²⁰151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066;

²¹70, Vorovsky St., Chelyabinsk 454092;

²²9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009;

²³22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029;

²⁴9/2-4, Novaya Basmanaya St., Build. 6, Moscow 107078

Контакты: Татьяна Васильевна Дубинина; omsi@irramn.ru

Contact: Tatiana Dubinina; omsi@irramn.ru

Поступила 10.05.2017

Таблица 1 Ключевые параметры клинического обследования и оценки АС

Домен	Инструмент
Активность	Индекс BASDAI; индекс ASDAS; общая оценка активности заболевания пациентом (ЧРШ); оценка длительности утренней скованности в позвоночнике за последнюю неделю (ЧРШ); СРБ и/или СОЭ
Боль	ЧРШ – оценка ночной боли в спине, связанной с АС, за последнюю неделю и оценка боли в спине, связанной с АС, в целом за последнюю неделю
Функция	Индекс BASFI, экскурсия грудной клетки и индекс BASMI
Периферические суставы и энтезисы	ЧПС (оценка 44 суставов) и валидированный индекс энтезита – MASES

Примечание. ЧРШ – числовая рейтинговая шкала [2], BASDAI – the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Батский индекс активности АС) [3, 4], ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (индекс активности АС) [5], BASFI – the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (Батский функциональный индекс АС) [4, 6], BASMI – the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (Батский метрологический индекс АС) [7, 8], ЧПС – число припухших суставов, MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score – Маастрихтский индекс энтезита для АС (Маастрихтский индекс энтезита для АС) [2, 9].

В опросниках, которые используются для оценки активности АС и функционального статуса больных, применяется ЧРШ – шкала, позволяющая оценить субъективные ощущения, которые испытывал пациент в последнее время и на момент исследования. Шкала состоит из десяти делений. При оценке боли 0 означает «боли нет», а 10 – «очень

сильная/невыносимая»; при оценке функции 0 означает «легко», а 10 – «невозможно» [8] (рис. 1).

Определение активности анкилозирующего спондилита

Активность АС можно оценивать по клиническим показателям, лабораторным данным и с помощью композитных индексов. При этом определяются субъективные параметры с применением ЧРШ (боль в спине, ночная боль, скованность, общая оценка активности заболевания), объективные параметры (ЧПС, счет энтезисов и др.), а также острофазовые показатели воспаления (СОЭ, СРБ).

С учетом того что у части пациентов высокая активность не сопровождается лабораторными изменениями, следует учитывать все перечисленные факторы.

Общая оценка активности заболевания пациентом. Общая оценка активности заболевания пациентом позволяет с помощью одного вопроса определить выраженность имеющихся субъективных нарушений. Это один из наиболее важных и динамичных параметров. ASAS рекомендует измерять его с использованием ЧРШ. При этом пациент самостоятельно оценивает активность заболевания в среднем за последнюю неделю (см. рис. 1).

Оценка боли и скованности в спине у больных анкилозирующим спондилитом. Воспалительная боль в спине является основным симптомом АС. Она имеет большое значение не только для диагностики заболевания, но и для оценки его активности. Определение этого параметра в динамике может быть использовано и для оценки эффективности проводимой терапии (рис. 2).

Насколько высока была активность Вашего заболевания (анкилозирующего спондилита) на протяжении последней недели?

Нет 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Очень высокая

Рис. 1. Пример оценки общей активности заболевания с применением ЧРШ

Насколько сильна была у Вас боль в спине, связанная с Вашим ревматическим заболеванием, в среднем на протяжении последней недели?

Нет 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Очень сильная

Насколько сильна была у Вас **ночная** боль в спине, связанная с Вашим ревматическим заболеванием, в среднем на протяжении последней недели?

Нет 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Очень сильная

Как долго у Вас продолжается утренняя скованность с момента пробуждения?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0 часов 1 час 2 часа и более

Рис. 2. Оценка боли и скованности по ЧРШ

При мониторинге активности оценивают выраженность боли в спине и ночной боли в спине. Оба этих показателя отражают воспалительные изменения.

Утренняя скованность в позвоночнике также связана с воспалением и существенно влияет на функциональное состояние больных. Структурные изменения, в частности наличие синдесмофитов и анкилоза, приводят к статической скованности, которая не изменяется в течение дня, тогда как продолжительность утренней скованности от времени пробуждения является простым параметром для количественной оценки выраженности воспаления.

ASAS рекомендует измерять эти параметры с использованием ЧРШ. При этом пациент самостоятельно оценивает выраженность боли в спине, ночной боли в спине и длительности утренней скованности в среднем за последнюю неделю.

Применение этой шкалы позволяет клиницисту лучше понять, как боль и скованность влияют на пациента в повседневной жизни. Количественная оценка уровня боли и скованности при динамическом обследовании позволяет врачу корректно определять тактику лечения АС.

Индекс BASDAI

Индекс BASDAI (the Bath AS Disease Activity Index – Батский индекс активности АС) [3, 4] основан на самостоятельном заполнении опросника (рис. 3) больным и отражает его субъективные ощущения (теоретической основой его разработки является концепция, согласно которой выраженность боли является субъективным отражением активности АС).

1. Как бы Вы в целом охарактеризовали выраженность испытываемого чувства слабости/утомляемости?	Нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Очень сильное
2. Как бы Вы в целом охарактеризовали выраженность испытываемой боли в шее, спине, тазобедренных суставах?	Нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Очень сильная
3. Как бы Вы в целом охарактеризовали выраженность испытываемой боли в суставах (кроме шеи, спины, тазобедренных суставов) или их припухлости?	Нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Очень сильная
4. Как бы Вы в целом охарактеризовали выраженность неприятных ощущений, испытываемых от прикосновений к участкам тела с повышенной чувствительностью?	Нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Очень сильная
5. Как бы Вы в целом охарактеризовали выраженность утренней скованности, испытываемой с момента пробуждения?	Нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Очень сильная
6. Как долго продолжается утренняя скованность с момента Вашего пробуждения?	0 часов 1 час 2 часа и более												

Рис. 3. Исходные параметры для вычисления BASDAI

Пациента просят ответить на приведенные на рис. 3 вопросы, касающиеся его состояния и самочувствия на протяжении **прошедшей недели**, сделав отметки в соответствующих полях (например, ☒).

$$\text{Расчет индекса BASDAI} = \frac{\text{Ответ 1} + \text{ответ 2} + \text{ответ 3} + \text{ответ 4} + (\text{ответ 5} + \text{ответ 6})/2}{5}$$

Индекс BASDAI $\geq 4,0$ соответствует высокой, а BASDAI $< 4,0$ – низкой активности АС.

Недостатками индекса BASDAI являются: субъективность оценки больным своего состояния, на которую активно влияет психоэмоциональный фон, отсутствие возможности проверить достоверность результатов и грация активности только на высокую и низкую.

Индекс ASDAS

Композитный индекс ASDAS (AS Disease Activity Score – индекс активности АС) [5] основан на комбинированной оценке субъективных ощущений пациента и лабораторных признаков воспаления (СОЭ или СРБ). В зависимости от используемого лабораторного маркера, имеется две версии индекса. Одна включает СРБ (определяется высокочувствительным методом), а вторая – СОЭ (по Вестергрену).

ASDAS-СРБ

$$0,12 \times \text{Боль в спине} + 0,06 \times \text{Продолжительность утренней скованности} + 0,11 \times \text{Общая оценка активности} + 0,07 \times \text{Боль/припухлость периферических суставов} + 0,58 \times \ln(\text{СРБ}+1)$$

ASDAS-СОЭ

$$0,08 \times \text{Боль в спине} + 0,07 \times \text{Продолжительность утренней скованности} + 0,11 \times \text{Общая оценка активности} + 0,09 \times \text{Боль/припухлость периферических суставов} + 0,29 \times \sqrt{\text{СОЭ}}$$

Примечание. Боль в спине (вопрос 2 индекса BASDAI); продолжительность утренней скованности (вопрос 6 индекса BASDAI); боль/припухлость периферических суставов (вопрос 3 индекса BASDAI).

ASDAS-СРБ является предпочтительным индексом, но ASDAS-СОЭ может быть использован в том случае, если исследование СРБ недоступно.

СРБ измеряется в мг/л, СОЭ – в мм/ч (по Вестергрену), остальные параметры – по ЧРШ (0–10). **Если значение СРБ ниже границы определения или < 2 мг/л, при расчете необходимо использовать фиксированное значение 2 мг/л.**

Значения ASDAS для оценки активности АС:

ASDAS $< 1,3$ – низкая активность
 $1,3 \leq \text{ASDAS} < 2,1$ – умеренная активность
 $2,1 \leq \text{ASDAS} < 3,5$ – высокая активность
 $\text{ASDAS} \geq 3,5$ – очень высокая активность

(калькулятор для расчета индекса ASDAS представлен на официальном сайте ASAS – www.asas-group.org), созданы бесплатные калькуляторы расчета ASDAS для платформ Android и iOS. Все индексы адаптированы для применения на русском языке [4].

Оценка функции у больных анкилозирующим спондилитом

Методика оценки функционального статуса больных АС направлена на определение степени ограничения способности пациента выполнять повседневные задачи. Функциональные нарушения, которые возникают у больных АС, оценивают с помощью индекса BASFI (the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [4, 6].

Опросник BASFI состоит из 10 вопросов, на которые пациент отвечает самостоятельно, оценивая свои функциональные способности за последний месяц (рис. 4).

BASFI (the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – Батский функциональный индекс АС) Оцените Вашу способность выполнять указанные действия на протяжении <i>последнего месяца</i> .		
1. Надевать носки или колготки без посторонней помощи или вспомогательных средств	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Невозможно
2. Наклоняться вперед, чтобы поднять предмет с пола без вспомогательных средств	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Невозможно
3. Дотягиваться до высоких полок без посторонней помощи или вспомогательных средств	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Невозможно
4. Вставать со стула без помощи рук или вспомогательных средств	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Невозможно
5. Вставать с пола из положения лежа на спине без посторонней помощи	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Невозможно
6. Стоять без опоры в течение 10 минут, не испытывая при этом дискомфорт	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Невозможно
7. Подниматься на 12–15 ступеней, не используя при этом перила или иные вспомогательные средства (ставя только одну ногу на каждую ступеньку)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Невозможно
8. Смотреть через плечо, не поворачивая туловища	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Невозможно
9. Заниматься физически активными видами деятельности (например, лечебной физкультурой, работой на садовом участке или спортом)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Невозможно
10. Сохранять активность в течение всего дня (дома или на работе)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Невозможно

Рис. 4. Исходные параметры для вычисления индекса BASFI.

Примечание: под словосочетанием «вспомогательные средства» подразумеваются любые предметы, помогающие Вам двигаться и совершать определенные действия.

Индекс BASFI рассчитывается как среднее арифметическое десяти показателей по ЧРШ и колеблется от 1 до 10. Функциональные нарушения считаются выраженными при счете BASFI $\geq 4,0$.

Оценка подвижности позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом

Оценка подвижности позвоночника позволяет получить количественную характеристику его функции и проводится врачом. Традиционно с этой целью используется индекс BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index – Батский метрологический индекс АС) [7, 8]. Это комбинированный индекс для оценки подвижности позвоночника и функции тазобедренных суставов, который вычисляется по результатам пяти стандартных измерений, выраженным в баллах. В клинических исследованиях соответствующие параметры оцениваются с использованием 10-балльной шкалы или линейного метода расчета, где общее значение индекса равно среднему значению пяти его компонентов.

Показатели, используемые для вычисления индекса BASMI:

- Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника
- Расстояние от козелка до стены
- Сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера)
- Максимальное расстояние между лодыжками
- Ротация в шейном отделе позвоночника

При оценке каждого показателя BASMI проводят две попытки измерений. Записывается результат *лучшей* из двух попыток.

Определение исходных параметров для вычисления BASMI

В повседневной клинической практике для удобства и простоты применения можно использовать двухбалльную шкалу оценки BASMI (табл. 2). Индекс BASMI равен сумме пяти компонентов. Значения индекса находятся в интервале от 0 до 10.

Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника

Методика измерения: пациент находится в положении стоя, прислонившись к стене (пятки, ягодицы и лопатки прижаты к стене), коленные суставы в разогнутом

Таблица 2 Индекс BASMI – двухбалльная шкала

Показатели функции осевого скелета	Выраженность ограничения подвижности		
	0	1	2
Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника, см	>10	5–10	<5
Расстояние от козелка до стены, см	<15	15–30	>30
Сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера), см	>4	2–4	<2
Максимальное расстояние между лодыжками, см	>100	70–100	<70
Ротация в шейном отделе позвоночника	>70°	20–70°	<20°



Рис. 5. Измерение бокового сгибания в поясничном отделе позвоночника (а–г). Объяснение в тексте

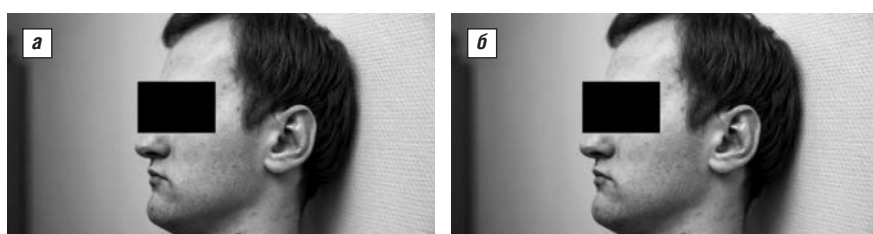


Рис. 6. Измерение расстояния между козелком и стеной (а, б). Объяснение в тексте

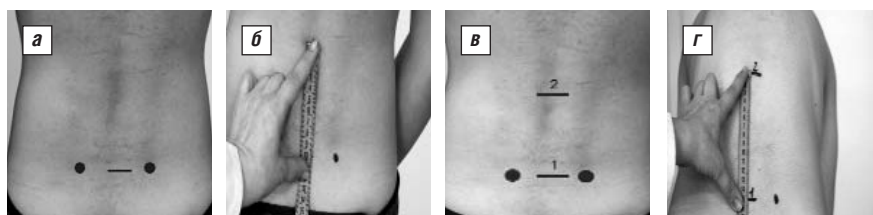


Рис. 7. Модифицированный тест Шобера (а–г). Объяснение в тексте



Рис. 8. Измерение максимального расстояния между медиальными лодыжками (а, б). Объяснение в тексте



Рис. 9. Измерение ротации в шейном отделе позвоночника (а, б). Объяснение в тексте

состоянии (рис. 5, а), ладони прижаты к бедрам, пальцы выпрямлены, как на рис. 5, б. С помощью сантиметровой ленты на стороне проводимого измерения определяют: расстояние между кончиком III пальца и полом до (рис. 5, б) и после (рис. 5, в, г) максимального бокового сгибания. Регистрируется разница. Измерение проводится два раза для каждой стороны, записывается результат лучшей из попыток. Среднее арифметическое лучших значений с правой и левой стороны является величиной бокового сгибания.

Расстояние козелок — стена

Методика измерения: пациент находится в положении стоя, прислонившись спиной к стене (пятки, ягодицы и лопатки прижаты к стене), коленные суставы в разогнутом состоянии, шея прямая, подбородок на обычном уровне (рис. 6, а). С помощью сантиметровой ленты на стороне проводимого измерения определяют расстояние между козелком и стеной (рис. 6, б). Измерение проводится два раза с двух сторон. Записывается результат лучшей из попыток. Итогом является среднее арифметическое лучших значений с правой и левой стороны.

Модифицированный тест Шобера

Методика выполнения: в положении пациента стоя прямо, спиной к врачу, проводится воображаемая линия, соединяющая задние верхние ости подвздошных костей, и делается отметка на ее пересечении со средней линией спины (первая точка, рис. 7, а). Затем отмечается вторая точка на 10 см выше первой (рис. 7, б, в). После этого просят пациента нагнуться максимально вперед, не сгибая колени, и в этом положении вновь измеряют расстояние между двумя точками (рис. 7, г). Регистрируется увеличение расстояния между двумя метками. Измерение повторяется дважды. Записывается результат лучшей из двух попыток. В норме это расстояние увеличивается не менее чем на 5 см.

Максимальное расстояние между медиальными лодыжками

Методика измерения: пациент лежит на спине (предпочтительный метод), на ровной поверхности, ко-



Рис. 10. Измерение экскурсии грудной клетки (а–в). Объяснение в тексте

ленные суставы разогнуты, большие пальцы стоп направлены вертикально вверх. Его просят максимально широко развести ноги, соприкасаясь с поверхностью, на которой он лежит. Сантиметровой лентой измеряют расстояние между медиальными лодыжками (рис. 8, а). Измерение повторяется дважды. Записывается результат лучшей из двух попыток.

Альтернативный метод измерения. Измерение проводится в положении пациента стоя, ноги должны быть при этом максимально расставлены (рис. 8, б).

Ротация в шейном отделе позвоночника

Методика: измерение проводится с помощью гониометра. Исследователь располагает его над головой пациента на одной линии с носом (рис. 9, а). Далее пациента просят повернуть голову максимально вправо, следуя за ней гониометром и регистрируя угол поворота (рис. 9, б). Измерение проводится дважды. Записывается результат лучшей из попыток. Аналогично измеряется максимальный угол ротации головы влево. В конечный результат заносится среднее арифметическое наилучших значений с правой и левой стороны.

Экскursия грудной клетки

Методика: измерение проводится в положении больного стоя, руки за головой (рис. 10, а). Сантиметровую ленту накладывают горизонтально на уровне IV ребра (сзади – на уровне углов лопаток, спереди – по околососковой линии). Экскursия грудной клетки определяется как разница между ее окружностью при максимальном вдохе (рис. 10, б) и максимальном выдохе (рис. 10, в). Измерение повторяется дважды. Записывается результат лучшей из двух попыток. У мужчин в типичном для начала АС возрасте (т. е. от 15 до 35 лет) экскурсия грудной клетки в норме должна быть не меньше 6 см, у женщин – 5 см. Нижняя граница нормы экскурсии грудной клетки у женщин старше 35 лет составляет 4 см. У мужчин она уменьшается до 5 см после 55 лет.

Оценка периферических суставов и энтезисов у больных анкилозирующим спондилитом

При АС наиболее часто вовлекаются суставы нижних конечностей, преимущественно в виде моно- или олигоартрита. Поражение периферических суставов проявляется болью, припухлостью и ограниче-

ем подвижности. При АС оценивается наличие припухлости 44 суставов [2], представленных на схеме, без учета степени выраженности изменений каждого отдельного сустава (рис. 11).

Энтезит – воспаление мест прикрепления к кости сухожилий, связок, суставных капсул. Клинически проявляется болью, возникающей при сопротивлении активному движению с участием вовлеченной мышцы. Для оценки числа пораженных энтезисов используют индекс MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score – Маастрихтский индекс энтезита для АС) [2, 5], который вычисляется по результатам исследования 13 областей (рис. 12).

Оценивают только наличие или отсутствие болезненности. Индекс MASES представляет собой сумму от 0 до 13.



Рис. 11. Исследование периферических суставов при АС

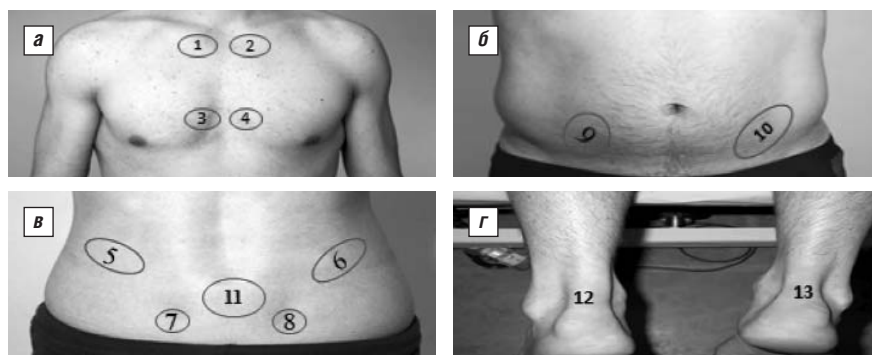


Рис. 12. Определение MASES (а–г). 1–2 – I грудино-реберные сочленения; 3–4 – VII грудино-реберные сочленения; 5–6 – гребни подвздошных костей; 7–8 – задние верхние ости подвздошных костей; 9–10 – передние верхние ости подвздошных костей; 11 – остистый отросток V поясничного позвонка; 12–13 – места прикрепления ахилловых сухожилий к пяточной кости

Мониторинг активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом

Общепринятых рекомендаций, регламентирующих частоту оценки воспалительной активности и функционального состояния больных АС, в настоящее время не разработано. Основываясь на собственном опыте и данных клинических исследований, мы можем рекомендовать мониторинг активности (по индексам BASDAI и ASDAS, интенсивности боли в спине и ночной боли в спине, общей оценке заболевания пациентом) и функционального состояния (индекс BASFI), а также оценку суставов и энтезисов у больных АС, находящихся на стационарном лечении, при поступлении и выписке. Параметры индекса BASMI, учитывая его медленную динамику, целесообразно определять только при поступлении.

Для пациентов с АС, наблюдающихся амбулаторно, частота оценки активности и функционального статуса

должна определяться в зависимости от клинической ситуации. При этом определение активности заболевания (индекс BASDAI, оценка боли в спине и ночной боли в спине, общая оценка активности заболевания пациентом), функционального статуса (индекс BASFI), оценка суставов и энтезисов должны проводиться во время каждого визита. Определение параметров индекса BASMI производится не реже одного раза в год.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи 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. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:i11-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
3. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-91.
4. Поддубный ДА, Ребров АП, Морова ОЛ. Валидация шкал оценки активности заболевания и функционального состояния при болезни Бехтерева. Клиническая медицина. 2007;85(4):40-5 [Poddubnyy DA, Rebrov AP, Morova OL. Scale Validation Scale of the Activity of the Disease and Functional Condition in Bechterew's Disease. *Klinicheskaya Meditsina*. 2007;85(4):40-5 (In Russ.)].
5. Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1811-8. doi: 10.1136/ard.2008.100826
6. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2281-5.
7. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*. 1994 Sep;21(9):1694-8.
8. Jones SD, Porter J, Garrett SL, et al. A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol*. 1995 Aug;22(8):1609.
9. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):127-32. doi: 10.1136/ard.62.2.127

Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA)

Насонов Е.Л.^{1,22}, Мазуров В.И.², Зонина Е.В.³, Князева Л.А.⁴, Марусенко И.М.⁵, Несмеянова О.Б.⁶, Плаксина Т.В.⁷, Шаповалова Ю.С.⁸, Иливанова Е.П.⁹, Кречикова Д.Г.¹⁰, Петроченкова Н.А.¹¹, Решетько О.В.¹², Денисов Л.Н.¹, Гордеев И.Г.¹³, Давыдова А.Ф.¹⁴, Еремина Н.А.¹⁵, Земерова Е.В.¹⁶, Иванова Т.Б.¹⁷, Кастанаян А.А.¹⁸, Покровская Т.Г.¹⁹, Смакотина С.А.²⁰, Смоляручук Е.А.²¹, Артемьева А.В.²³, Иванов Р.А.²³, Усачева Ю.В.²³, Черняева Е.В.²³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³ГБУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника № 1», Новосибирск, Россия; ⁴БМУ «Курская областная клиническая больница», Курск, Россия; ⁵ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова» Минздрава Республики Карелия, Петрозаводск, Россия; ⁶ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ⁷ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия; ⁸ГБУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД»», Челябинск, Россия; ⁹ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия; ¹⁰ГБУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО «РЖД»», Смоленск, Россия; ¹¹ФГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия; ¹²ГБУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия; ¹³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова» ДЗ г. Москвы, Москва, Россия; ¹⁴ГБУЗ «Кравая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского», Краснодар, Россия; ¹⁵ГБУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Горький ОАО «РЖД»», Нижний Новгород, Россия; ¹⁶ГБУЗ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия; ¹⁷ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №71 ДЗ г. Москвы», Москва, Россия; ¹⁸ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава Рос-

сской биотехнологической компанией «БИОКАД» разработан препарат химерных моноклональных антител к CD20 (BCD-020, Ацеллбия®) являющийся биоаналогом препарата ритуксимаб (РТМ; Мабтера®, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария). В последние годы получены данные о возможности применения РТМ в более низких дозах, чем в стандартных рекомендациях и инструкциях, касающихся применения данного препарата. Это послужило основанием для проведения исследования BCD-020-4/ALTERRA (ALTErnative Rituximab regimen in Rheumatoid Arthritis), целью которого явилось изучение эффективности и безопасности применения Ацеллбия® (в дозе 600 мг дважды с интервалом 2 нед) в качестве «первого» ГИБП для лечения активного ревматоидного артрита (РА), резистентного к терапии метотрексатом (МТ). В исследование было включено 159 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с активным РА. Через 24 нед число больных, достигших 20% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), составило в группе Ацеллбия® + МТ 65,7%, а в группе плацебо (ПЛ) + МТ — 29,4% ($p < 0,0001$). Различия в частоте эффекта АCR20 в группе исследуемой терапии и в группе сравнения составила 36,3% с 95% ДИ 19,27–53,28%. Получены достоверные различия между группами в частоте достижения эффекта АCR50: 28,4% в группе исследуемого препарата и 5,9% в группе сравнения ($p = 0,001$) и АCR70 — 12,8% и лишь 2,0% больных в группе сравнения соответственно ($p = 0,036$). Анализ данных о безопасности (частота всех зарегистрированных нежелательных явлений — НЯ) свидетельствует об отсутствии достоверных различий между пациентами основной и контрольной групп и демонстрирует соответствие данным о безопасности препарата РТМ (Мабтера®), все НЯ были ожидаемыми. Отмечено, что наличие антител к РТМ со связывающей и нейтрализующей активностью не оказало влияния на эффективность и безопасность терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ритуксимаб; Ацеллбия®; Мабтера®.

Для ссылки: Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Зонина Е.В. и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA). Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):351–359.

THE EFFICACY AND SAFETY OF RITUXIMAB BIOSIMILAR (ACELLBIA®) IN RHEUMATOID ARTHRITIS AS THE FIRST BIOLOGICAL AGENT: RESULTS OF PHASE III (ALTERRA) CLINICAL TRIAL

Nasonov E.L.^{1,22}, Mazurov V.I.², Zonova E.V.³, Knyazeva L.A.⁴, Marusenko I.M.⁵, Nesmeyanova O.B.⁶, Plaksina T.V.⁷, Shapovalova Yu.S.⁸, Ilivanova E.P.⁹, Krechikova D.G.¹⁰, Petrochenkova N.A.¹¹, Reshetko O.V.¹², Denisov L.N.¹, Gordeev I.G.¹³, Davydova A.F.¹⁴, Eremina N.A.¹⁵, Zemerova E.V.¹⁶, Ivanova T.B.¹⁷, Kastanayan A.A.¹⁸, Pokrovskaya T.G.¹⁹, Smakotina S.A.²⁰, Smolyarchuk E.A.²¹, Artemyeva A.V.²³, Ivanov R.A.²³, Usacheva Yu.V.²³, Chernyaeva E.V.²³

The Russian biotechnological company «BIOCAD» has designed a chimeric monoclonal antibody against CD20 (BCD-020, Acellbia®) that is a biosimilar of rituximab (RTM; MabThera®, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland). In recent years, there has been evidence that RTM can be used at lower doses than those given in the standard recommendations and instructions for the use of this drug. This serves as the basis for the BCD-020-4/ALTERRA (ALTErnative Rituximab regimen in Rheumatoid Arthritis) trial, the objective of which was to investigate the efficiency and safety of using Acellbia® (at a dose of 600 mg twice at a 2-week interval) as the first biological agent (BA) for methotrexate (MTX)-resistant active rheumatoid arthritis (RA). The investigation enrolled 159 patients aged 18 to 80 years with active RA. After 24 weeks 65.7 and 29.4% of patients achieved 20% improvement by the American College of Rheumatology (ACR) criteria in the Acellbia® + MTX and placebo (PL) + MTX groups, respectively ($p < 0.0001$). The differences in the ACR20 response rate in the two groups were 36.3% (95% CI, 19.27–53.28%). There were significant differences between the groups in the ACR50 response rates: 28.4% and 5.9% ($p = 0.001$) and in the ACR70 ones: 12.8% and only 2.0%, respectively ($p = 0.036$). Analysis of all recorded adverse events (AE) frequency showed no significant differences between the patients in the study and control groups and demonstrates its equivalence with that of RTM (MabThera®); all the AE were expectable. It is noted that antibodies to RTM with binding and neutralizing activities had no impact on the efficiency and safety of therapy.

Key words: rheumatoid arthritis; rituximab; Acellbia®; MabThera®.

For reference: Nasonov EL, Mazurov VI, Zonova EV, et al. The efficacy and safety of rituximab biosimilar (Acellbia®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent: Results of Phase III (ALTERRA) clinical trial. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):351–359 (In Russ.).

doi: <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-351-359>

сии, Ростов-на-Дону, Россия; ¹⁹ФГАУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия; ²⁰ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; ²¹ФГАУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ²²ФГАУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; ²³ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия; ¹¹⁵⁵²² Москва, Каширское шоссе, 34А; ¹⁹¹⁰¹⁵ Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁶³⁰⁰⁹⁹ Новосибирск, ул. Сибиряковская, 42; ³⁰⁵⁰⁰⁷ Курск, ул. Сумская, 45А; ¹⁸⁵⁰⁰⁰ Петрозаводск, ул. Пирогова, 3; ⁴⁵⁴⁰⁷⁶ Челябинск, ул. Воровского, 70; ⁶⁰³¹²⁶ Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ⁴⁵⁴⁰⁰⁰ Челябинск, ул. Цвиллинга, 41; ¹⁹⁴²⁹¹ Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45-49; ²¹⁴⁰²⁵ Смоленск, 1-й Краснофлотский переулок, 15; ²¹⁴⁰¹⁹ Смоленск, ул. Крупской, 28; ⁴¹⁰⁰⁵³ Саратов, Смирновское ущелье, 1; ¹¹⁵³³⁹ Москва, ул. Вешняковская, 23; ³⁵⁰⁰⁸⁶ Краснодар, ул. 1 Мая, 167; ⁶⁰³¹⁴⁰ Нижний Новгород, пр. Ленина, 18; ⁶²⁸⁰¹² Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; ¹²¹³⁷⁴ Москва, Можайское шоссе, 14, к. 6; ³⁴⁴⁰²² Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; ³⁰⁸⁰¹⁵ Белгород, ул. Победы, 85; ⁶⁵⁰⁰²⁹ Кемерово, ул. Ворошилова, 22А; ¹¹⁹⁹⁹¹ Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ¹⁹⁸⁵¹⁵ Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34А

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ^{1.I.} Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ²City Polyclinic One, Novosibirsk, Russia; ³Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk, Russia; ⁴V.A. Baranov Republican Hospital, Ministry of Health of the Republic of Karelia, Petrozavodsk, Russia; ⁵Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; ⁶N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; ⁷Railway Clinical Hospital at the Chelyabinsk Station, ОАО «РЖД», Chelyabinsk, Russia; ⁸Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia; ⁹Departmental Hospital at the Smolensk Station, ОАО «РЖД», Smolensk, Russia; ¹⁰Smolensk

Ревматоидный артрит (РА) — классическое аутоиммунное (иммуновоспалительное) ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов, поражением внутренних органов, развитием коморбидной патологии, патогенез которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды, генетической предрасположенности и глубоких нарушений врожденного и приобретенного иммунитета [1–3]. Среди многообразных механизмов иммунопатогенеза РА особое внимание привлечено к патологической активации В-клеток, патогенный потенциал которых реализуется за счет нескольких взаимосвязанных механизмов [4, 5]: синтез аутоантител, таких как ревматоидный фактор (РФ), аутоантитела к циклическим цитруллинированным белкам (АЦБ) и др., которые индуцируют локальное и системное воспаление за счет многих механизмов: образование иммунных комплексов (ИК), активирующих систему комплемента [6, 7]; «антиген-презентирующая» функция В-клеток, ведущая к активации Т-лимфоцитов, опосредуемая «костимуляторными» молекулами; дисбаланс синтеза «провоспалительных» цитокинов и хемокинов, таких как интерлейкин 6 (ИЛ6), фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ12 и др., а также «иммунорегуляторных» цитокинов (ИЛ10, трансформирующий фактор роста β).

Эти и многие другие данные [8] послужили теоретической базой для изучения эффективности препарата ритуксимаб (РТМ), представляющего собой химерные моноклональные антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов [9] при РА [10, 11] и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, характеризующихся гиперпродукцией аутоантител [12]. Детальная характеристика механизмов действия РТМ и последствий «деплеции» В-клеток при РА детально обсуждены в наших предыдущих публикациях [10, 12], обзорах других авторов [13, 14]. Эффективность и безопасность РТМ как у пациентов с развернутым РА, резистентных к базисным противовоспалительным препаратам (БПВП) и ингибиторам ФНО α , так и у пациентов с ранним РА в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) подтверждена в многочисленных широкомасштабных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ), материалы которых суммированы в обзорах [10–12], их метаанализах [15–17], а также данными реальной клинической практики в рамках наблюдательных исследований и национальных регистров [18–21]. Это позволило рассматривать РТМ как высокоэффективный ГИБП и рекомендовать его для лечения РА у пациентов, резистентных к метотрексату (МТ) и другим БПВП при недостаточной эффективности предшествующей те-

рапии другими ГИБП, в первую очередь ингибиторами ФНО α [22–24], и, при определенных показаниях, «первым» ГИБП.

Российской биотехнологической компанией «БИОКАД» разработан препарат химерных моноклональных антител к CD20 (BCD-020, Ацеллбия®), являющийся биоаналогом препарата Мабтера® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария), зарегистрированный для лечения неходжкинской лимфомы в 2014 г. В 2016 г. закончено международное клиническое исследование препарата Ацеллбия® в сравнении с препаратом Мабтера® у пациентов с активным РА (BIORA), которое продемонстрировало терапевтическую эквивалентность этих препаратов [25]. В предыдущих исследованиях было показано, что при внутривенном введении стандартной дозы РТМ (1000 мг с интервалом 2 нед) наблюдаются почти полная деплеция В-клеток в периферической крови и уменьшение (выраженное в большей или меньшей степени) числа В-клеток в синовиальной ткани, других лимфоидных органах и костном мозге, коррелирующее с клинической эффективностью терапии [26–29].

В последние годы получены данные о возможности применения РТМ в более низких дозах [30], чем в стандартных рекомендациях (и инструкциях), касающихся применения этого препарата [31]. Это послужило основанием для проведения исследования **BCD-020-4/ALTERRA** (ALTErnative Rituximab regimen in Rheumatoid Arthritis), целью которого явилось изучение эффективности и безопасности применения Ацеллбия® (в дозе 600 мг дважды с интервалом 2 нед) в качестве «первого» ГИБП для лечения активного РА, резистентного к терапии МТ. Принимая во внимание рекомендации по режиму дозирования РТМ у онкогематологических больных (375 мг/м²) и учитывая, что средняя площадь поверхности тела взрослого человека равна 1,6–1,7 м² [32], можно заключить, что в данной популяции препарат чаще всего используется в диапазоне доз 600–700 мг на инфузию. Поэтому у пациентов с РА, не получавших ранее ГИБП, был выбран режим дозирования РТМ, заключающийся в инфузии препарата Ацеллбия® в дозе 600 мг с интервалом 2 нед каждые 6 мес.

Материал и методы

РПКИ ALTERRA проводилось на базе 23 аккредитованных медицинских центров России и соответствовало принципам Хельсинкской декларации ВОЗ (2008), направленной на соблюдение интересов пациентов. Целью исследования являлось изучение эффективности и безопасности препарата Ацеллбия®, применяемого в дозе 600 мг (дважды с интервалом 2 нед) в сочетании с МТ, по сравнению со стандартной терапией МТ у больных

State Medical University, Ministry of Health of Russia, Smolensk, Russia; ¹²Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia; ¹³O.M. Filatov City Clinical Hospital Fifteen, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ¹⁴Professor S.V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital One, Krasnodar, Russia; ¹⁵Railway Clinical Hospital at the Gorky Station, OAO «RZhD», Nizhny Novgorod, Russia; ¹⁶District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansi Autonomous District-Yugra, Russia; ¹⁷City Clinical Hospital Seventy-One, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ¹⁸Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia; ¹⁹Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia; ²⁰Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; ²¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²³JSC «BIOCAD», Saint Petersburg, Russia; ²⁴A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²⁵41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ²⁶42, Serebrennikovskaya St., Novosibirsk 630099; ²⁷45a, Sumsкая St., Kursk 305007; ²⁸3, Pirogov St., Petrozavodsk 185000; ²⁹70, Vorovsky St., Chelyabinsk 454076; ³⁰190, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126; ³¹41, Tsvilling St., Chelyabinsk 454000; ³²45-49, Lunacharsky Pr., Saint Petersburg 194291; ³³15, First Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025; ³⁴28, Krupskaya St., Smolensk 214019; ³⁵1, Smirnovskoe Ushcheye, Saratov 410053; ³⁶23, Veshnyakovskaya St., Moscow 111539; ³⁷167, First May St., Krasnodar 350086; ³⁸18, Lenin Pr., Nizhny Novgorod 603140; ³⁹40, Kalinin St., Khanty-Mansiysk 628012; ⁴⁰14, Mozhaishkoe Shosse, Build. 6, Moscow 121374; ⁴¹29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022; ⁴²85, Pobeda St., Belgorod 308015; ⁴³22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029; ⁴⁴28, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ⁴⁵34A, Svyaz St., Strelnya, Saint Petersburg 198515

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@irramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov; nasonov@irramn.ru

Поступила 17.07.17

активным серопозитивным РА, ранее не получавших терапию ГИБП. В исследование было включено 159 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с активным РА. **Критерии включения:** подписанное информированное согласие; диагноз РА установлен у пациента не менее чем за 6 мес до исследования; наличие активности РА на момент скринингового обследования: число припухших суставов (ЧПС) ≥ 8 , число болезненных суставов (ЧБС) ≥ 8 , уровень С-реактивного белка (СРБ) в крови ≥ 7 мг/л и/или скорость оседания эритроцитов (СОЭ), оцененная по методу Вестергрена, ≥ 28 мм/ч; серопозитивность по РФ и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП): уровень АЦЦП ≥ 20 Ед/мл и/или уровень РФ-IgM выше верхней границы нормы; документированный регулярный прием МТ в течение 12 нед, из них последние 4 нед до исследования – в стабильной дозе от 10 до 25 мг/нед. **Критерии не включения:** синдром Фелти; функциональный статус больного – класс IV по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR); предшествовавшее использование любых ГИБП; потребность в применении преднизолона или его эквивалента в дозе >10 мг/сут внутрь; внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК) менее чем за 4 нед до исследования; острые инфекционные заболевания или обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний в течение трех предшествующих месяцев, которые потребовали назначения парентеральных противомикробных препаратов или привели к госпитализации; нахождение на диспансерном учете по туберкулезу независимо от группы наблюдения, за исключением IV группы (контакт с туберкулезом) при условии отрицательного кожного теста на туберкулез; наличие (в настоящее время или в анамнезе) воспалительного заболевания суставов, не относящегося к РА, или иного системного

аутоиммунного заболевания; установленный диагноз любого иммунодефицитного заболевания; другие соматические заболевания (за исключением РА), которые повышают риск развития у больного нежелательных явлений (НЯ) в ходе применения исследуемой терапии или могут повлиять на оценку выраженности симптомов основного заболевания; маскировать, усиливать, изменять симптомы основного заболевания или вызывать клинические и лабораторно-инструментальные симптомы, сходные с таковыми при РА; наличие HBs-антигена, антител к вирусу гепатита С, вирусу иммунодефицита человека; обширное хирургическое вмешательство в течение 28 дней до момента включения в исследование; нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда, перенесенный менее чем за 1 год до момента подписания информированного согласия; гиперчувствительность к белкам мыши и любым компонентам исследуемых препаратов, МТ, фолиевой кислоте, а также препаратам, входящим в состав премедикации.

После стратификации по возрасту (до 40 лет / от 40 лет и старше), серопозитивности в отношении АЦЦП, активности артрита по индексу DAS28-СОЭ (3,2–5,1/более 5,1) пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в одну из двух групп: группу Ацеллбия® + МТ (группа 1) и группу плацебо (ПЛ) + МТ (группа 2; рис. 1).

В обеих группах пациенты получали МТ в средней дозе 15 мг/нед, в основной группе пациенты получали исследуемый препарат Ацеллбия® в дозе 600 мг в 1-й и 15-й дни, в группе контроля – инфузию ПЛ в 1-й и 15-й дни. В случае если при контрольном обследовании, начиная с 15-й недели, у больного не отмечается 20% улучшения в счете припухших и болезненных суставов (по сравнению со скринингом), предусматривалось назначение нового БПВП с целью

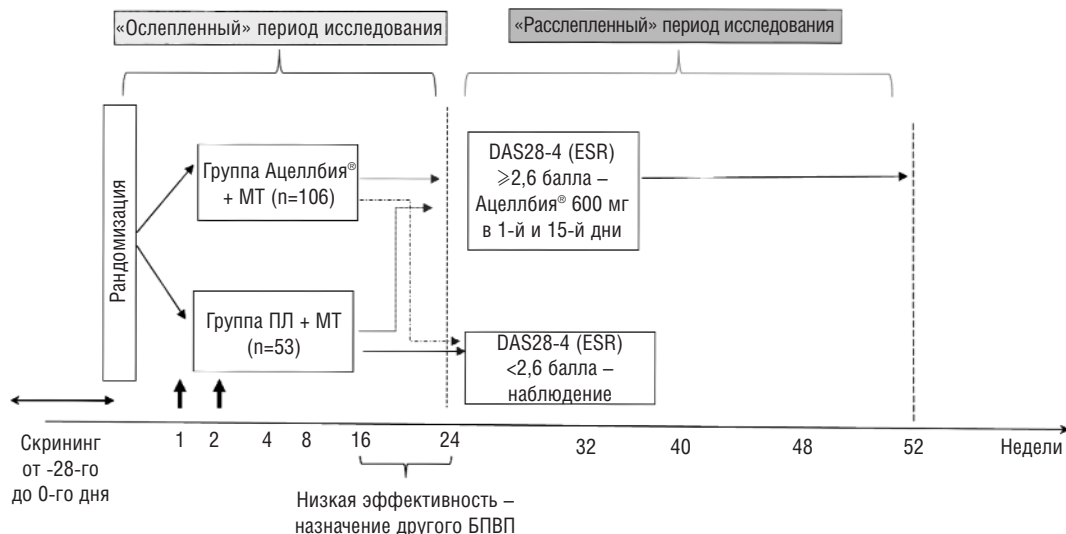


Рис. 1. План исследования ALTERA

повышения эффективности терапии у данной категории больных. Если при контрольном обследовании через 24 нед или позднее у больного определялась активность РА [DAS28-4(ESR) $\geq 2,6$], ему проводился первый или повторный курс введения препарата Ацеллбия®. Длительность наблюдения составила 52 нед. Основной «конечной точкой» для оценки эффективности в исследовании была выбрана доля пациентов, достигших 20% улучшения по критериям ACR на 24-й неделе наблюдения. Вторичными «конечными точками» стали: доля пациентов, достигших ответа по критериям ACR20/50/70 и ACR50/70 на 16-й и 24-й неделях соответственно, изменение среднего показателя индекса DAS28-4(ESR), динамика индексов HAQ-DI и SF36. Гипотеза о превосходстве подтверждалась в случае, если нижняя граница рассчитанного 95% доверительного интервала (ДИ) для отношения показателя ACR20 в группах превышала предустановленный предел различий, равный 10,5%.

Безопасность терапии оценивалась по частоте и тяжести всех случаев НЯ и серьезных НЯ (СНЯ) у пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата или ПЛ, а также все случаи досрочного прекращения исследования, связанные с НЯ/СНЯ. Оценка безопасности проводилась на популяции пациентов ИТТ (intent to treat) – 158 человек.

Иммуногенность препарата исследовали путем определения связывающих и нейтрализующих антител к препарату при скрининге и через 24 нед. Антихимерные антитела определяли с использованием метода твердофазного иммуноферментного анализа. Наличие нейтрализующей активности связывающих антител оценивалось с использованием метода комплемент-зависимой цитотоксичности на культуре клеток WIL2-S, линии В-лимфоцитов («БИОКАД», Россия).

Выбор метода статистического сравнения количественных данных определялся типом исходных данных и видом распределения. Для данных, распределенных по нормальному закону распределения, использовались критерий Стьюдента и дисперсионный анализ. Для данных, распределенных по закону, отличному от нормального, использовались критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Статистическое сравнение категориальных данных проведено с использованием точного теста Фишера или критерия Пирсона. Статистическая обработка данных производилась с помощью стандартных статистических методов при использовании программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Результаты

Всего в исследование рандомизировано 159 пациентов: в группу препарата Ацеллбия®+МТ было распределено 107 пациентов, в группу ПЛ+МТ – 52 больных. Один пациент (группа ПЛ+МТ) выбыл до введения препарата по причине отзыва информированного согласия. Пять пациентов в группе Ацеллбия®+МТ выбыли в ходе исследования по причинам, не связанным с терапией (отзыв информированного согласия и нарушение приверженности лечению). Завершили участие в анализируемом периоде – 24 нед по протоколу (популяция РР – per protocol) – 153 пациента [102 в группе РТМ (Ацеллбия®+МТ) и 51 в группе ПЛ+МТ]. Основные демографические характеристики и характеристики РА были сопоставимы у пациентов в группах Ацеллбия®+МТ и ПЛ+МТ (табл. 1). Оценка безопасности проводилась у больных, получивших хотя бы одну инфузию препарата Ацеллбия® или ПЛ (158 пациентов из 159 рандомизированных, популяция ИТТ): 107 пациентов в группе препарата Ацеллбия®+МТ и 51 в группе ПЛ+МТ.

Таблица 1 Клиническая и лабораторная характеристика пациентов с РА

Показатель	Группа		p
	Ацеллбия®+МТ (n=102)	ПЛ+МТ (n=51)	
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	54,5 [43; 60]	52,0 [42; 59]	0,662 ¹
Пол, n (%):			
мужчины	17 (16,7)	11 (21,6)	0,609 ²
женщины	85 (83,3)	40 (78,4)	0,609 ²
МТ, средняя доза, мг	15,0	15,0	0,443 ¹
Прием ГК на момент включения, n (%)	35 (34,3)	22 (43,1)	0,898 ²
АЦЦП+ (>20 Ед/мл), n (%)	89 (87,3)	46 (90,2)	0,791 ³
IgM РФ+ (>20 Ед/мл), n (%)	92 (90,2)	45 (88,2)	0,926 ²
ЧБС (из 68), Ме [25-й; 75-й перцентили]	22 [16; 30]	24 [18; 31]	0,481 ¹
ЧПС (из 66), Ме [25-й; 75-й перцентили]	12 [10; 17]	14 [10; 18]	0,222 ¹
DAS28-4(ESR), среднее $\pm$ СО	6,4 $\pm$ 0,8	6,5 $\pm$ 0,8	0,711 ⁴
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,5 [18; 46]	27 [20; 42]	0,651 ¹
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	19,6 [10,6; 32,7]	15,2 [9,8; 29,5]	0,524 ¹
Предшествующая терапия:			
ГК, n (%)	9 (8,8)	9 (17,7)	0,183 ²
сульфасалазин, n (%)	10 (9,8)	8 (15,7)	0,425 ²
аминохинолиновые препараты, n (%)	9 (8,8)	4 (7,8)	1,000 ³
лефлуномид, n (%)	5 (4,9)	5 (9,8)	0,302 ³
соли золота, n (%)	2 (2,0)	0	0,553 ³
пеницилламин, n (%)	1 (1,0)	0	1,000 ³

Примечание. ¹ – двусторонний критерий Манна–Уитни; ² – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса; ³ – двусторонний точный критерий Фишера; ⁴ – двусторонний критерий Стьюдента, Ме – медиана, СО – среднее отклонение.

Эффективность

На 24-й неделе исследования число больных, достигших 20% улучшения согласно критериям ACR, составило в группе препарата Ацеллбия®+МТ 65,7%, а в группе ПЛ+МТ — 29,4% ($p<0,0001$). Разница в частоте эффекта ACR20 в группе исследуемой терапии и в группе сравнения составила 36,3% с 95% ДИ 19,27–53,28%. Нижняя граница рассчитанного 95% ДИ выходит за пределы установленной границы превосходства ($\delta=0,105$), а следовательно, соответствует гипотезе о превосходстве препарата Ацеллбия® в сочетании с МТ над ПЛ в сочетании с МТ при применении у пациентов с активным РА и достижении цели, поставленной в исследовании. Кроме того, были получены достоверные различия на 24-й неделе между группами в частоте достижения ACR50: 28,4% в группе исследуемого препарата и 5,9% в группе сравнения ($p=0,001$). Эффект ACR70 имел место у 12,8% пациентов в группе Ацеллбия®+МТ и лишь у 2,0% больных в группе ПЛ+МТ ($p=0,036$; рис. 2).

При оценке среднего изменения индекса HAQ-DI также было показано достоверно более выраженное снижение в группе препарата Ацеллбия®+МТ ($p=0,008$). Анализ качества жизни (SF-36) продемонстрировал одинаковую положительную динамику изменения физического и психологического компонентов качества жизни, обе группы характеризовались достоверным нарастанием балла физического и психологического компонентов на протяжении исследуемого периода, однако в группе препарата Ацеллбия®+МТ показатели качества жизни значимо превышали таковые в группе ПЛ+МТ, что свидетельствует о более выраженном достоверном улучшении качества жизни у пациентов группы РТМ по обоим компонентам.

Таким образом, установлено, что использование препарата Ацеллбия® в дозе 600 мг в сочетании с МТ обладает достоверным превосходством над использованием МТ и ПЛ у больных с активным РА, ранее не получавших терапию ГИБП.

Безопасность

Хотя бы одно НЯ/СНЯ было зарегистрировано у 48 (44,9%) пациентов в группе Ацеллбия®+МТ и у 22 (43,1%) в группе ПЛ+МТ ($p=0,974$; табл. 2). НЯ/СНЯ были расценены как связанные с терапией в группе Ацеллбия®+МТ у 18 (16,8%) пациентов, в группе ПЛ+МТ — у 6 (11,8%) пациентов. При сравнении исследуемых групп как по совокупной частоте НЯ/СНЯ, так и по частоте НЯ/СНЯ, связанных с терапией, достоверные различия отсутствовали ($p>0,05$). Схожие результаты с отсутствием статистически

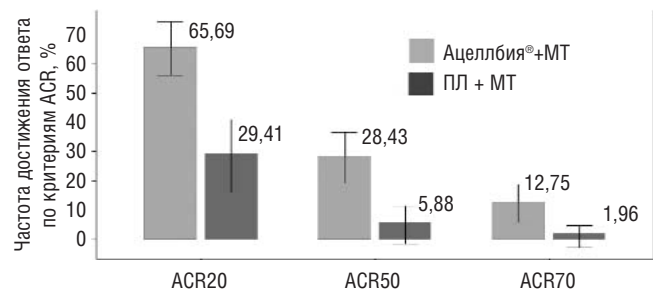


Рис. 2. Эффективность терапии в основной и контрольной группах по критериям ACR при РА (24 нед)

значимых различий были получены при анализе общей частоты развития НЯ и СНЯ в обеих группах (см. табл. 2). За весь период исследования ни у одного участника не была отменена терапия вследствие НЯ/СНЯ, летальных исходов не было. Среди НЯ наиболее часто регистрировались лимфопения (у 9,4% в основной группе и у 7,8% пациентов в группе контроля; $p>0,005$), инфекции верхних дыхательных путей (острые респираторные инфекции, острый назофарингит, острый фарингит, острый бронхит). Реже регистрировались нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, явления гематологической токсичности (анемия, лейкопения, нейтропения), а также инфузионные реакции. На втором месте по частоте встречаемости НЯ со стороны системы крови после лимфопении была анемия, которая регистрировалась у 3,7 и 11,8% в основной и контрольных группах соответственно ($p=0,078$). Нейтропения была зарегистрирована у 4,7 и 2% пациентов соответственно ($p=0,665$), лейкопения — у 4,7% в основной группе и отсутствовала в группе контроля. Другие НЯ имели место очень редко. В целом, при сравнении между группами статистически значимые различия по всем НЯ 3–4-й степени тяжести отсутствовали. СНЯ были зарегистрированы у 5 пациентов: у 3 (2,8%) в основной группе и у 2 (3,9%) в группе контроля. В группе Ацеллбия®+МТ были зарегистрированы правосторонняя нижнедолевая пневмония, гипертонический криз и орхоэпидидимит. По мнению исследователей, все СНЯ не были связаны с терапией препаратом Ацеллбия®. В группе ПЛ+МТ было зарегистрировано два СНЯ: гастроэнтерит и острый гепатит неуточненного генеза минимальной активности.

Инфузионные реакции встречались всего у 4 (3,7%) пациентов в группе Ацеллбия®+МТ, три инфузионные реакции имели 2-ю степень тяжести, и одна реакция имела

Таблица 2 Частота НЛР у пациентов, получавших комбинированную терапию препаратом Ацеллбия® и МТ по сравнению с контрольной группой (ПЛ+МТ), n (%)

Отклонение	Группа		p
	Ацеллбия®+МТ (n=107)	ПЛ+МТ (n=51)	
Любые НЯ/СНЯ	48 (44,9)	22 (43,1)	0,974 ²
Связанные с терапией НЯ/СНЯ	18 (16,8)	6 (11,8)	0,555 ²
Любые НЯ	45 (42,1)	21 (41,2)	0,946 ²
Любые СНЯ	3 (2,8)	2 (3,9)	0,658 ¹
НЯ 3–4-й степени	11 (10,3)	4 (7,8)	0,776 ¹
Связанные с терапией НЯ 3–4-й степени	4 (3,7)	0	0,306 ¹
Отмена лечения вследствие НЯ/СНЯ	0	0	—

Примечание. ¹ — двусторонний точный критерий Фишера, ² — критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса.

3-ю степень тяжести. Все они, по мнению исследователей, были связаны с проводимой терапией.

Образование антихимерных антител к РТМ отмечено у 21,7 и 4,1% пациентов в группе Ацеллбия®+МТ и ПЛ+МТ соответственно ($p=0,006$).

Анализ данных, касающихся безопасности (частота всех зарегистрированных НЯ), свидетельствует об отсутствии достоверных различий между пациентами основной и контрольной групп и соответствовал данным о безопасности препарата Мабтера®; необычных НЯ не было зарегистрировано. Отмечено, что наличие антител к РТМ со связывающей и нейтрализующей активностью не оказало влияния на эффективность и безопасность терапии.

Обсуждение

РТМ в комбинации с МТ рассматривается как эффективный и относительно безопасный метод лечения РА в рамках современной стратегии лечения РА («Лечение до достижения цели»; Treat to Target), который не уступает по эффективности комбинированной терапии БПВП с другими ГИБП [10, 17, 22]. Однако показания к назначению РТМ при РА и выбор оптимальных доз препарата для индукционной и поддерживающей терапии являются предметом дискуссий [33, 34], что стимулирует дальнейшие исследования в этом направлении [35].

Результаты исследования ALTERRA свидетельствуют о том, что терапия препаратом Ацеллбия® в дозе 600 мг (две инфузии с интервалом 2 нед) в сочетании с МТ у больных РА, ранее не получавших ГИБП, более эффективна в отношении подавления клинико-лабораторной активности РА [ACR20/50/70, DAS28-4(ESR), СРБ, СОЭ] и улучшения показателей качества жизни пациентов (HAQ-DI и SF-36), чем монотерапия МТ. Следует подчеркнуть, что эффективность (по ACR20) терапии РТМ в дозе 600 мг в исследовании ALTERRA составила 65,7%, что соотносится с данными исследования SERENE [36]: эффект ACR20 был достигнут у 54,4% пациентов, получавших две инфузии по 500 мг

РТМ, и у 50,6% пациентов, получавших две инфузии по 1000 мг РТМ.

Использование более низкой дозы препарата Ацеллбия® обосновано данными, касающимися сравнения клинической эффективности РТМ (Мабтера®) в низких и стандартных дозах. Результаты крупномасштабных РКИ свидетельствуют о сходной эффективности двух инфузий РТМ в дозах 500 и 1000 мг [36–46] (табл. 3). Большинство пациентов, вошедших в эти исследования, были серопозитивными по РФ, страдали развернутым РА и имели резистентность к БПВП. Небольшое число пациентов, включенных в исследования DANCER и MIRROR, были резистентны к ингибиторам ФНО α , в то время как в исследованиях SERENA и RA-SCORE вошли пациенты с недостаточным эффектом только БПВП, а в исследование IMAGE были включены пациенты с ранним РА, не получавшие ранее МТ и другие БПВП. Во всех исследованиях лечение РТМ проводилось в комбинации с МТ. По данным метаанализа этих РПКИ [30], по эффективности достоверных различий между группами пациентов, получавших РТМ в низких (две инфузии по 500 мг) и стандартных (две инфузии по 1000 мг) дозах, через 24 и 48 нед выявлено не было. Отмечена недостоверная тенденция к более высокой эффективности стандартных доз РТМ (ACR70, через 24 нед) и ACR50 и DAS28 через 48 нед. По критерию «non-inferiority» (эффективность/безопасность/переносимость метода лечения не ниже, чем у активного контроля) низкие дозы РТМ не уступают высоким дозам по ACR20, ACR50 и динамике DAS28 через 24 и 48 нед. Представляют интерес отдаленные результаты исследования IMAGE, согласно которым сходная эффективность и безопасность низких и высоких доз РТМ сохранялись в течение 104 нед [44]. Достоверных различий разных доз РТМ в отношении подавления прогрессирования деструкции суставов по данным рентгенологического исследования отмечено не было. Более выраженное прогрессирование деструкции суставов (модифицированный индекс Sharp/van der Heijde) в пределах 0,35 ед. у пациентов, полу-

Таблица 3 Эффективность разных доз РТМ при РА по данным РКИ

РПКИ	Эффективность терапии, %				
	ACR20	ACR50	ACR70	критерии EULAR – хороший/умеренный эффект	DAS28 <2,6 (ремиссия)
<i>DANCER [36], период наблюдения 24 нед</i>					
РТМ 500 мг $\times$ 2 + МТ	55*	33*	13*	73*	НД
РТМ 1000 мг $\times$ 2 + МТ	54*	34*	20*	67	НД
ПЛ+МТ	28	13	5	37	НД
<i>MIRROR [45], период наблюдения 48 нед (2 курса)</i>					
РТМ 500 мг $\times$ 2 + МТ	64**	39	20	73	9
РТМ 500 мг $\times$ 2 + МТ, 1000 мг $\times$ 2 + МТ	64	39	19	72	13
РТМ 1000 мг $\times$ 2 + МТ	72***	48	23	89	19
<i>IMAGE [41], период наблюдения 52 нед (2 курса)</i>					
РТМ 500 мг $\times$ 2 + МТ	77*	59*	42*	39*	25*
РТМ 1000 мг $\times$ 2 + МТ	80*	65*	47*	42*	31*
ПЛ+МТ	64	42	25	18	13
<i>SERENE [39], период наблюдения 24 нед</i>					
РТМ 500 мг $\times$ 2 + МТ	54,5*	26,3*	9,0*	66,5*	9,6*
РТМ 1000 мг $\times$ 2 + МТ	50,6*	25,9*	10,0*	63*	9,4*
ПЛ+МТ	23,3	9,3	5,2	33,8	2,3

Примечание. * – $p=0,0001$ – $0,05$, при сравнении РТМ+МТ с ПЛ+МТ; ** – $p=0,815$ (РТМ 500 $\times$ 2, два курса по сравнению РТМ 500 $\times$ 2 и 1000 $\times$ 2);

*** – $p=0,2$ (РТМ 500 $\times$ 2, два курса по сравнению РТМ 1000 $\times$ 2, два курса). НД – нет данных.

чавших низкие дозы РТМ, не имеет клинического значения у пациентов с ранним РА, поскольку клинически значимые различия этого индекса составляют 5 ед. в год [47, 48]. По данным исследования RA-SCORE [46], в котором исследовались параметры магнитно-резонансной томографии (МРТ) через 52 нед на фоне лечения высокими и низкими дозами РТМ, достоверных различий в отношении подавления МРТ-признаков синовита, остеоита, эрозий и сужения суставной щели отмечено не было. Интересно, что положительная динамика индексов DAS28-COЭ, DAS28-СРБ и HAQ (через 24 и 54 нед) по сравнению с ПЛ отмечена только у пациентов, получавших низкие дозы РТМ. В открытое исследование SMART [49] вошли пациенты с РА, резистентные к ингибиторам ФНО α (n=152), у которых сравнивалась эффективность второго курса РТМ (одна инфузия РТМ в дозах 1000 и 500 мг), при достижении «умеренного/хорошего» эффекта терапии по критериям EULAR (через 6 мес) после первого курса РТМ в стандартной дозе. Конечными точками этого исследования были «площадь под кривой» (AUC) индекса DAS28-СРБ (через 104 нед), потребность в повторных курсах РТМ для поддержания ремиссии и длительность сохранения эффекта. Установлено, что эффективность РТМ в дозе 500 мг по сравнению с 1000 мг соответствует критерию «non-inferiority», а потребность в повторных курсах терапии была сходной.

Метаанализ когортных исследований CERERRA [21], E.M. Vital и соавт. [28] и D. McGonagle и соавт. [50] также свидетельствует о сходной эффективности высоких и низких доз РТМ (хороший эффект по критерию EULAR, динамика индекса DAS28).

Следует подчеркнуть, что более полная деплеция В-клеток, коррелирующая с эффективностью РТМ, чаще имеет место на фоне лечения высокими дозами РТМ, по сравнению с низкими [28]. Поэтому подходы к выбору оптимальной дозы РТМ при РА требует дальнейшего изучения в рамках проблемы персонализированной терапии этого заболевания [51]. В то же время необходимо принимать во внимание дозозависимые НЯ на фоне лечения РТМ, такие как поздняя нейтропения [52] и гипогаммаглобулинемия [53]. Необходимо также учитывать и успешные результаты применения низких доз РТМ при других аутоиммунных заболеваниях, таких как пузырчатка [54, 55], мембранозный нефрит [56], идиопатическая аутоиммунная гемолитическая анемия [57] и первичная иммунная тромбоцитопения [58], резистентная тромбоцитопения при системной красной волчанке [59].

Профиль безопасности комбинированной терапии препаратом Ацеллбия® и МТ соответствует данным, полученным при изучении препарата Мабтера® в комбинации с МТ. Наиболее частыми НЯ на фоне терапии препаратом Ацеллбия® (как и препаратом Мабтера®) были инфузионные реакции, которые значительно чаще регистрируются

(примерно у 1/3 пациентов) во время первого, чем второго и последующих курсов терапии [10–12]. Иммуногенность препарата Ацеллбия® не отличалась от иммуногенности препарата Мабтера® и не зависела от дозы препарата [60]. Полагают также, что синтез антихимерных антител к РТМ не влияет на выраженность деплеции В-клеток, клиническую эффективность, в том числе при повторных курсах терапии, и на риск инфузионных реакций [60–62].

Наряду с эффективностью и безопасностью необходимо также учитывать стоимость терапии РА [22–24]. В связи с этим особый интерес представляет РПКИ ORBIT [35], в котором продемонстрированы не только сходная эффективность и безопасность терапии РТМ и ингибиторами ФНО α у пациентов, ранее не получавших ГИБП, но и более низкая стоимость годовой терапии РТМ по сравнению с ингибиторами ФНО α . Сходные данные о фармакоэкономических преимуществах РТМ по сравнению с другими ГИБП получены и другими авторами [63, 64].

В заключение необходимо подчеркнуть, что, согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России, при выборе РТМ в качестве «первого» ГИБП при РА следует принимать во внимание его высокую эффективность при РФ/АЦЦП-позитивном варианте РА [65, 66], ревматоидном и криоглобулинемическом васкулитах [67–70], противопоказания для назначения ингибиторов ФНО α (аутоиммунные нарушения, злокачественные новообразования, риск реактивации латентной туберкулезной инфекции, демиелинизирующие заболевания ЦНС), положительное влияние на прогрессирование интерстициального заболевания легких – характерной коморбидной патологии, ухудшающей прогноз болезни [71, 72].

Можно полагать, что более широкое применение препарата Ацеллбия® в низких дозах, в том числе в качестве «первого» ГИБП при недостаточной эффективности монотерапии МТ, позволит улучшить прогноз у тяжелых, резистентных к стандартной терапии пациентов с РА и сделает ее более доступной за счет более низкой курсовой стоимости лечения этим препаратом.

Прозрачность исследования

Спонсор исследования – ЗАО «БИОКАД». 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. Авторы Артемьева А.В., Иванов Р.А., Усачева Ю.В., Черняева Е.В. являются сотрудниками компании «БИОКАД».

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 guidance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331].
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
3. 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
4. Moura RA, Fonseca JE. To B or not to B the conductor of rheumatoid orchestra. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2012 Dec;43(3):281–91. doi: 10.1007/s12016-012-8318-y
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. Tan EM, Smolen JS. Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor. *J Exp Med*. 2016;213:1937-50. doi: 10.1084/jem.20160792
7. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017 Jun;39(4):437-46. doi: 10.1007/s00281-017-0627-z
8. Bugatti S, Bogliolo L, Montecucco C, Manzo A. B cell autoimmunity and bone damage in rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2016;68(3):117-125. doi: 10.4081/reumatismo.2016.914.
9. 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.
10. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p.].
11. Cohen MD, Keystone E. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Rheum Ther*. 2015;2:99-111. doi: 10.1007/s40744-015-0016-9
12. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 55-93 [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletoch'naya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 55-93].
13. Bugatti S, Vitolo B, Caporali R, et al. B cells in rheumatoid arthritis: from pathogenic players to disease biomarkers. *Biomed Res Int*. 2014;2014:681678. doi: 10.1155/2014/681678
14. Seyfizadeh N, Seyfizadeh N, Hasenkamp J, Huerta-Yepez S. A molecular perspective on rituximab: a monoclonal antibody for B cell non Hodgkin lymphoma and other affections. *Clin Rev Oncol Hematol*. 2016;97:275-90. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.09.001
15. De Lemos LLP, de Oliveira Costa J, de Avila Machado MA, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis treatment: a systemic review. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54:220-30. doi: 10.1016/j.rbr.2013.08.001
16. Lopez-Olivo MA, Amezcua Urruela M, McGahan L, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD007356. doi: 10.1002/14651858.CD007356.pub2
17. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1101-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708
18. Keyser FD, Hoffman I, Durez P, et al. Longterm followup of rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis: Results from the Belgian MabThera in Rheumatoid Arthritis Registry. *J Rheumatol*. 2014;41:1761-5. doi: 10.3899/jrheum.131279
19. Harrold LR, Reed GW, Shewade A, et al. Effectiveness of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in patients with prior exposure to anti-TNF: results from the CORONA registry. *J Rheumatol*. 2015;42:1090-8. doi: 10.3899/jrheum.141043
20. Wendler J, Burmester GR, Sörensen H, et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R80. doi: 10.1186/ar4521
21. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort: data from the CERERRA collaboration. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:50. doi: 10.1186/s13075-016-0951-z
22. 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;76(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
23. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:1-26. doi: 10.1002/art.39489
24. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 17-57 [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 17-57].
25. Насонов ЕЛ, Зоннова ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
26. Nakou M, Katsikas G, Sidiropoulos P, et al. Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R131. doi: 10.1186/ar2798
27. Roll P, Palanichamy A, Kneitz C, et al. Regeneration of B cell subsets after transient depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2377-86. doi: 10.1002/art.22019
28. Vital EM, Rawstron AC, Dass S, et al. Reduced-dose rituximab in rheumatoid arthritis: efficacy depends on degree of B cell depletion. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):603-8. doi: 10.1002/art.30152
29. Thurlings RM, Vos K, Wijnbrants CA, et al. Synovial tissue response to rituximab; mechanisms of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):917-25. doi: 10.1136/ard.2007.080960
30. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus High-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2014;66:228-35. doi: 10.1002/acr.22116
31. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):909-20. doi: 10.1136/ard.2010.144998
32. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, et al. The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study. *PLoS ONE*. 2010; 5(1):e8933. doi: 10.1371/journal.pone.0008933
33. Van Vollenhoven RF. More or less rituximab? Biology and clinic, regulators and researchers. *Arthritis Rheum*. 2011;63:594-6. doi: 10.1002/art.30154
34. Ferraccioli GF, Toluoso B, Gremese E. Could we use a lower dose of rituximab to treat rheumatoid arthritis in clinical practice: pros and cons? *Arthritis Res Ther*. 2016;18:126. doi: 10.1186/s13075-016-1022-1
35. Porter D, van Melckebeke J, Dale J. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet*. 2016;388(10041):239-47. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00380-9
36. Emery P, Fleischmann 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-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1390-400. doi: 10.1002/art.21778
37. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab. Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) trial. *J Rheumatol*. 2008;35:20-30.
38. Mease P, Szechinski J, Greenwald M, et al. Improvements in patient reported outcomes over 24 weeks for rituximab with methotrexate in rheumatoid arthritis patients in phase IIb trial (DANCER) [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2005;52 Suppl:S138-9.
39. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled

- trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENE). *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1629-35. doi: 10.1136/ard.2009.119933
40. Deodhar A, Isaacs J, Rigby W, et al. Improved quality of life (QoL) with rituximab (RTX) as first-line biologic therapy in patients (pts) with active rheumatoid arthritis (RA): results from a phase III randomized controlled study (SERENE) [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2008;58 Suppl:S302.
 41. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. 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
 42. Tak PP, Rigby W, Rubbert A, et al. Rituximab plus methotrexate (MTX) inhibits joint damage and improves clinical outcomes in patients with early, active rheumatoid arthritis (RA) who are naive to MTX [abstract]. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:i4.
 43. Rigby W, Ferraccioli G, Greenwald M, et al. Effect of rituximab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis previously untreated with methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:711-20. doi: 10.1002/acr.20419
 44. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:351-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200170
 45. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbin C, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1683-93. doi: 10.1093/rheumatology/keq116
 46. Peterfy C, Emery P, Tak PP, et al. MRI assessment of suppression of structural damage in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab: results from the randomised, placebo-controlled, double-blind RA-SCORE study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):170-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206015
 47. Welsing PM, Borm GF, van Riel P. Minimal clinically important difference in radiological progression of joint damage: a definition based on patient perspective. *J Rheumatol*. 2006;33:501-7.
 48. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1114-21. doi: 10.1093/rheumatology/kep155
 49. Mariette X, Rouanet S, Sibilia J, et al. Evaluation of low-dose rituximab for the retreatment of patients with active rheumatoid arthritis: a non-inferiority randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1508-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203480;63
 50. McGonagle D, Tan AL, Madden J, et al. Rituximab use in everyday clinical practice as a first-line biologic therapy for the treatment of DMARD-resistant rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:865-7. doi: 10.1093/rheumatology/ken103
 51. Reddy V, Leandro M. Variability in clinical and biological response to rituximab in autoimmune disease: an opportunity for personalized therapy? *Int J Clin Rheumatol*. 2014;9(3):279-93. doi: 10.2217/ijr.14.18
 52. Tesfa D, Ajeganova S, Hagglund H, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2209-14. doi: 10.1002/art.30427
 53. Isvy A, Meunier M, Gobeaux-Chenevier C, et al. Safety of rituximab in rheumatoid arthritis: a long-term prospective single-center study of gammaglobulin concentrations and infections. *Joint Bone Spine*. 2012;79:365-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.12.004
 54. Gupta J, Raval RC, Shah AN, et al. Low-dose rituximab as an adjuvant therapy in pemphigus. *Indian J Dermatol Venerol*. 2017;83(3):317-25. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_1078_14
 55. Robinson AJ, Vu M, Unglik GA, et al. Low-dose rituximab and concurrent adjuvant therapy for pemphigus: Protocol and single-centre long-term review of nine patients. *Australas J Dermatol*. 2017 Feb 17. doi: 10.1111/ajd.12571
 56. Moroni G, Depetri F, Del Vecchio L, et al. Low-dose rituximab is poorly effective in patients with primary membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jul 6. doi: 10.1093/ndt/gfw251
 57. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Haematol*. 2013;91(6):546-51. doi: 10.1111/ejh.12199
 58. Gomez-Almaguer D, Tarin-Arzaga L, Moreno-Jaime B, et al. High response rate to low-dose rituximab plus high-dose dexamethasone as frontline therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013;90(6):494-500. doi: 10.1111/ejh.12102
 59. Hua Chen, Wenjie Zheng, Jinmei Su, et al. Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus – a prospective pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(9):1640-4. doi: 10.1093/rheumatology/ker176
 60. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5 year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1496-502. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201956
 61. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(12):3896-908. doi: 10.1002/art.23059
 62. Thurlings RM, Teng O, Vos K, et al. Clinical response, pharmacokinetics, development of human anti-chimeric antibodies and synovial tissue response to rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;69(2):409-12. doi: 10.1136/ard.2009.109041
 63. Manders SH, Kievit W, Adang E, et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther*. 2015 May 22;17:134. doi: 10.1186/s13075-015-0630-5
 64. Quartuccio L, di Bidino R, Ruggeri M, et al. Cost-effectiveness analysis of two rituximab retreatment regimens for longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2015;67:947-55. doi: 10.1002/arc22535
 65. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1575-80. doi: 10.1136/ard.2010.148759
 66. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:329-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117
 67. Sneller MC, Zonghui H, Langford CA, et al. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):835-42. doi: 10.1002/art.34322
 68. De Vita S, Quartuccio L, Isola N, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):843-8. doi: 10.1002/art.34331
 69. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, et al. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1230-3. doi: 10.1136/ard.2002.004929
 70. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multi-center cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2011;11(1):48-55. doi: 10.1016/j.autrev.2011.07.005
 71. Sharp C, McCabe M, Dodds N, et al. Rituximab in autoimmune connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(7):1318-24. doi: 10.1093/rheumatology/kew195
 72. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Apr 24;56(8):1348-57. doi: 10.1093/rheumatology/kex072

Динамика уровня FoxP3+ регуляторных Т-лимфоцитов у больных ранним ревматоидным артритом на фоне терапии метотрексатом

Авдеева А.С.¹, Рубцов Ю.П.², Попкова Т.В.¹, Дыйканов Д.Т.², 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, Москва, Россия;

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

Цель — проанализировать влияние терапии метотрексатом (МТ) на процентное и абсолютное содержание FoxP3 регуляторных Т-лимфоцитов (T_{reg}) в периферической крови пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА), не получавших ранее МТ.

Материал и методы. В исследование было включено 45 пациентов с ранним РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), не получавших ранее терапии МТ (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% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Всем больным в качестве первого базисного противовоспалительного препарата (БПВП) был назначен МТ в подкожной форме в начальной дозе 10 мг/нед с быстрой эскалацией до 20–25 мг/нед. Процентное 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 цитофлуориметрии.

Результаты и обсуждение. Через 24 нед после начала терапии медиана индекса DAS28 составила 3,1 [2,7; 3,62]; SDAI — 7,4 [4,2; 11,4], CDAI — 7,0 [4,0; 11,0]; ремиссия/низкая активность заболевания по DAS28 была достигнута у 22 (56,4%) по SDAI — у 25 (64,1%) больных, отсутствие эффекта терапии МТ по критериям EULAR регистрировалось у 4 (10,3%) пациентов. После 6-месячного курса терапии МТ по группе в целом регистрировалось повышение процентного содержания CD4+клеток (с 45,0 [38,0; 49,2] до 46,8 [39,9; 53,2]%; повышение процентного и абсолютного количества CD152+surface с 0,65[0,22; 1,67] до 2,07 [1,11; 3,81] и с 0,0002 [0,0001; 0,0008] • 10⁹ до 0,0007 [0,0004; 0,002] • 10⁹; умеренное снижение процентного и абсолютного содержания FoxP3+ICOS+ клеток — с 5,3 [2,1; 11,3] до 4,07 [1,6; 6,6] и с 0,002 [0,001–0,006] • 10⁹ до 0,0015 [0,0006–0,003] • 10⁹ (p<0,05 во всех случаях).

Заключение. Применение МТ при раннем РА сопровождается увеличением пропорции и числа T_{reg} с высоким уровнем маркеров активации, что может свидетельствовать об их повышенной супрессорной активности, более выраженной среди пациентов, достигших ремиссии/низкой активности заболевания на фоне лечения.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит; активность заболевания; регуляторные Т-лимфоциты; эффективность терапии; базисные противовоспалительные препараты.

Для ссылки: Авдеева АС, Рубцов ЮП, Попкова ТВ и др. Взаимосвязь FoxP3+ регуляторных Т-клеток с активностью заболевания и уровнем антител при раннем ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):360–367.

CHANGES IN THE LEVEL OF FoxP3+ REGULATORY T LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS DURING METHOTREXATE THERAPY

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

Objective: to analyze the impact of methotrexate (MTX) therapy on percentage and absolute content of FoxP3+ regulatory T lymphocytes (T_{reg}) in the peripheral blood of patients with early rheumatoid arthritis (RA) who had not previously received MTX.

Subjects and methods. The investigation included 45 patients with early RA (2010 ACR/EULAR criteria) who had not previously received MTX, 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 positive for rheumatoid factor and 88.9% — for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. As the first disease-modifying antirheumatic drug, all the patients were assigned to receive subcutaneous MTX at an initial dose of 10 mg/week with its rapid escalation up to 20–25 mg/week. The percentage and absolute count of T_{reg} (FoxP3+CD25+; CD152+surface; CD152+intracellular; FoxP3+CD127-; CD25+CD127-; FoxP3+ICOS+; FoxP3+CD154+; and FoxP3+CD274+) were measured by immunofluorescence staining and multicolor flow cytometry.

Results and discussion. At 24 weeks after starting the therapy, median DAS28, SDAI, and CDAI were 3.1 [2.7; 3.62], 7.4 [4.2; 11.4], and 7.0 [4.0; 11.0], respectively; DAS28 and SDAI remission/low disease activity was reached by 22 (56.4%) and 25 (64.1%) patients, respectively; 4 (10.3%) patients had no MTX treatment effect according to the EULAR criteria. After a 6-month course of MTX therapy, the whole group had increases in the percentage of CD4+ cells (from 45.0 [38.0; 49.2] to 46.8 [39.9; 53.2]%) and in the percentage and absolute number of CD152+surface from 0.65 [0.22; 1.67] to 2.07 [1.11; 3.81] and from 0.0002 [0.0001; 0.0008] • 10⁹ to 0.0007 [0.0004; 0.002] • 10⁹, and a moderate decrease in the percentage and absolute content of FoxP3+ICOS+ cells from 5.3 [2.1; 11.3] to 4.07 [1.6; 6.6] and from 0.002 [0.001–0.006] • 10⁹ to 0.0015 [0.0006–0.003] • 10⁹ (p<0.05 in all cases).

Conclusion. The use of MTX in early RA is accompanied by an increase in the proportion and number of T_{reg} with a high level of activation markers, which may indicate their enhanced suppressor activity that is more pronounced among the patients who have achieved remission/low disease activity during the treatment.

Key words: early rheumatoid arthritis; disease activity; T regulatory lymphocytes; efficiency of therapy; disease-modifying antirheumatic drugs.

134A, Kashirskoe
Shosse, Moscow
115522;
*31, Lomonosovsky
Prospect, Build. 5,
Moscow 119192;
*8, Trubetskaya St.,
Build. 2, Moscow
119991

Контакты: Анастасия
Сергеевна Авдеева;
9056249400@mail.ru

Contact:
Anastasia Avdeeva;
9056249400@mail.ru

Поступила 29.03.17

For reference: Avdeeva AS, Rubtsov YuP, Popkova TV, et al. Changes in the level of FoxP3+regulatory T lymphocytes in patients with early rheumatoid arthritis during methotrexate therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):360-367 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-360-367>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. По современным представлениям, в основе патогенеза РА лежит сложное взаимодействие генетических и приобретенных дефектов иммунорегуляции, что приводит к патологической активации иммунной системы в ответ на патогенные или физиологические стимулы [1]. В результате нарушения В-клеточной толерантности происходит индукция синтеза широкого спектра антител, таких как ревматоидные факторы (РФ), антитела к цитруллинированным и карбамоилированным белкам, которые могут присутствовать в сыворотке пациентов задолго до развития клинических проявлений заболевания [2, 3]. Кроме того, в доклинической стадии РА может выявляться повышение уровня ряда цитокинов, хемокинов и связанных с ними медиаторов, что свидетельствует об активации адаптивной иммунной системы [4].

В норме иммунологическое равновесие поддерживается за счет апоптоза незрелых аутореактивных лимфоцитов в тимусе, активации индуцированной гибели зрелых Т-лимфоцитов, а также подавления иммунных реакций против собственных антигенов с помощью регуляторных Т-лимфоцитов (T_{reg}) [5]. Основной функцией T_{reg} является подавление активации иммунной системы путем модуляции клеточных функций, таких как Т-клеточная пролиферация и продукция цитокинов [6, 7]. Наиболее специфическим маркером T_{reg} является ядерный фактор транскрипции FoxP3, который имеет фундаментальное значение в развитии T_{reg} и их ингибиторной функции [7, 8]. У человека T_{reg} относятся к субпопуляции CD4+FoxP3+ Т-клеток и отличаются высоким уровнем CD25 и низким — CD127 на поверхности клеток [6–8]. Данные об уровне T_{reg} в периферическом кровотоке пациентов с РА весьма противоречивы. Большинство исследователей наблюдали уменьшение процентного количества (ПК) циркулирующих T_{reg} [9–12], в то время как в других работах выявлено его увеличение [13, 14] или отсутствие отличий в ПК T_{reg} от здоровых доноров [15–17]. В наших исследованиях было продемонстрировано снижение ПК FoxP3+CD25+ клеток, ПК и абсолютного количества (абс.) FoxP3+ICOS+ клеток; FoxP3+CD154+ клеток и FoxP3+ CD274+ Т-клеток в периферическом кровотоке пациентов с ранним РА, не получавших предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [18].

«Золотым стандартом» фармакотерапии РА в настоящее время является метотрексат (МТ). Современная тактика применения МТ (быстрая эскалация дозы, прием фолевой кислоты) и, особенно, использование подкожных форм препарата позволяют повысить эффективность терапии на всех стадиях болезни и снизить потребность в назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В ряде работ выявлено изменение уровня T_{reg} , а также соотношения $T_{reg}/Th17$ на фоне применения МТ [19, 20]. Так, на культурах клеток, а также на мышинных моделях продемонстрировано увеличение продукции FoxP3, а также синтеза CD4+ лимфоцитами интерлейкина 10 (ИЛ10) и трансформирующего фактора роста β (ТФР β) при воздействии МТ [20–23]. Необходимо отметить, что МТ повышал продукцию FoxP3 мононуклеарными клетками периферической крови, выделенными от больных РА, и не оказывал влияния на клетки здоровых доноров [21, 23].

Целью нашей работы являлся анализ влияния терапии МТ на содержание T_{reg} в периферической крови пациентов с ранним РА, не получавших ранее МТ.

Материал и методы

В исследование было включено 45 пациентов с ранним РА (критерии Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги — ACR/EULAR — 2010 г.), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2014 по 2016 г. Общая клинико-иммунологическая характеристика больных представлена в табл. 1. Как следует из таблицы, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с ранней и очень ранней стадией заболевания (медиана длительности болезни составила 5 [4; 6] мес), серопозитивные по IgM РФ и АЦЦП, имели высокую активность воспалительного процесса, I и II рентгенологическую стадию, I функциональный класс. До включения в исследование пациенты не получали терапию БПВП и глюкокортикоидами. Всем больным в качестве первого БПВП был назначен МТ в подкожной форме (методжект) в начальной дозе 10 мг/нед с быстрой эскалацией до 20–25 мг/нед; 6 пациентов были исключены из исследования по организационным причинам.

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию 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 АЦП 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+) и анализировали методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на анализаторе BD LSR Fortessa Special Order Research Product (BD). Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными пациентами. Лабораторные показатели анализировали исходно, затем через 12 и 24 нед от начала терапии МТ. Нормальные значения для различных субпопуляций T_{reg} в крови здоровых доноров составили: ПК FoxP3+CD25+ от 3,7 до 9,8%, абс. от 0,03 до 0,11 $\cdot 10^9$ /л; ПК CD152+surface — 0,13–4,9%, абс. — 0,00006–0,0018 $\cdot 10^9$ /л; ПК CD152+intracellular — 36,3–89,8%, абс. — 0,00003–0,00108 $\cdot 10^9$ /л; ПК FoxP3+CD127- — 3,2–8,5%, абс. — 0,03–0,096 $\cdot 10^9$ /л; ПК CD25+CD127- — 3,9–9,7%, абс. — 0,03–0,09 $\cdot 10^9$ /л; ПК FoxP3+ICOS+ — 7,0–27,5%, абс. — 0,002–0,019 $\cdot 10^9$ /л; ПК FoxP3+CD154+ — 0,39–3,25%, абс. — 0,0001–0,0019 $\cdot 10^9$ /л; ПК FoxP3+CD274+ — 0,47–3,43%, абс. — 0,00016–0,00334 $\cdot 10^9$ /л.

Статистическую обработку результатов проводили 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 $p < 0,05$.

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

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

Примечание. СРБ — С-реактивный белок, АЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Результаты

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

Через 12 нед после начала терапии медиана индекса DAS28 составила 3,63 [2,84; 4,44], SDAI — 9,4 [6,7; 15,1], CDAI — 8,0 [5,5; 15,0]; ремиссия/низкая активность заболевания по DAS28 была достигнута у 14 (35,9%) пациентов, у такого же числа больных регистрировался хороший ответ по критериям EULAR, отсутствие клинического эффекта выявлялось у 7 (17,9%) больных. После 24 нед терапии медиана индекса DAS28 составила 3,1 [2,7; 3,62], SDAI — 7,4 [4,2; 11,4], CDAI — 7,0 [4,0; 11,0]; ремиссия/низкая активность заболевания по DAS28 была достигнута у 22 (56,4%) по SDAI — у 25 (64,1%) больных, отсутствие эффекта терапии МТ по критериям EULAR регистрировалось у 4 (10,3%) пациентов.

До начала терапии была установлена положительная корреляционная взаимосвязь между: исходным ПК CD4+ клеток и CDAI ($r=0,4$; $p=0,04$), абс. CD4+ клеток и CDAI ($r=0,4$; $p=0,03$), HAQ ($r=0,46$; $p=0,04$). Регистрировалась отрицательная корреляционная взаимосвязь между: ПК FoxP3+CD25+ клеток и СРБ ($r=-0,5$; $p=0,026$), ПК CD152+intracellular и СРБ ($r=-0,53$; $p=0,023$), ПК FoxP3+CD127- клеток и СРБ ($r=-0,65$; $p=0,02$), ПК CD25+CD127- клеток и DAS28 ($r=-0,64$; $p=0,016$), SDAI ($r=-0,6$; $p=0,03$), CDAI ($r=-0,6$; $p=0,03$), СОЭ ($r=-0,59$; $p=0,032$) и СРБ ($r=-0,63$; $p=0,02$). Через 24 нед после назначения МТ регистрировалась отрицательная корреляционная взаимосвязь между: ПК FoxP3+CD154+ и DAS28 ($r=-0,4$; $p=0,02$), SDAI ($r=-0,5$; $p=0,005$); ПК FoxP3+CD274+ и DAS28 ($r=-0,4$; $p=0,02$), SDAI ($r=-0,6$; $p=0,0001$) и CDAI ($r=-0,7$; $p=0,001$).

Динамика числа T_{reg} на фоне терапии МТ, а также в зависимости от эффекта препарата к 24-й неделе лечения по критериям EULAR представлена в табл. 2 и на рис. 1. Как видно из табл. 2, после 24 нед лечения по группе в целом регистрировалось повышение ПК CD4+клеток (с 45,0 [38,0; 49,2] до 46,8 [39,9; 53,2]%; повышение ПК и абс. CD152+surface с 0,65 [0,22; 1,67] до 2,07 [1,11; 3,81] и с 0,0002 [0,0001; 0,0008] $\cdot 10^9$ до 0,0007 [0,0004; 0,002] $\cdot 10^9$ /л; умеренное снижение ПК и абс FoxP3+ICOS+ клеток с 5,3 [2,1; 11,3] до 4,07 [1,6; 6,6] и с 0,002 [0,001; 0,006] $\cdot 10^9$ /л до 0,0015 [0,0006; 0,003] $\cdot 10^9$ /л ($p < 0,05$ во всех случаях). Число T_{reg} , экспрессирующих CD152+surface, в группе РА к 24-й неделе терапии МТ было более чем в 2 раза выше по сравнению с группой здоровых доноров — 2,07 [1,11; 3,81] и 0,51 [0,34; 1,2]%; 0,0007 [0,0004; 0,002] $\cdot 10^9$ /л и 0,0003 [0,00014; 0,0008] $\cdot 10^9$ /л соответственно ($p < 0,05$). Достоверных различий в динамике разных субпопуляций T_{reg} в зависимости от эффекта терапии выявлено не было (см. табл. 2).

Уровень и фенотип T_{reg} также оценивали в группах больных в зависимости от эффекта МТ к 24-й неделе лечения. Среди пациентов, достигших ремиссии по SDAI (n=25), были выявлены более высокие ПК и абс. FoxP3+CD274+ клеток к 24-й неделе применения препарата (1,25 [0,43; 2,3] и 0,0004 [0,0002; 0,001] $\cdot 10^9$ /л), по сравнению с пациентами с умеренной активностью за-

Таблица 2 Динамика субпопуляций T_{рег} на фоне терапии МТ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Субпопуляции T _{рег}	Недели	Группа в целом (n=39)	Хороший эффект терапии (n=14)	Умеренный эффект/отсутствие эффекта (n=25)
ПК CD4+	Исходно	45,0 [38,02; 49,2]	44,4 [35,9; 48,0]	47,8 [38; 51,4]
	12-я	47,3 [41,9; 54,3]*	45,9 [41,9; 55,2]	50,5 [42,7; 53,8]*
	24-я	46,8 [39,9; 53,5]*	46,1 [38,9; 48,3]*	52,3 [40,2; 55,0]
абс. CD4+, • 10 ⁹ /л	Исходно	0,82 [0,57; 1,09]	0,79 [0,52; 0,94]	0,79 [0,57; 1,09]
	12-я	0,87 [0,59; 1,04]	0,89 [0,67; 1,16]	0,83 [0,052; 1,0]
	24-я	0,68 [0,56; 0,86]	0,66 [0,52; 1,03]	0,68 [0,56; 0,83]
ПК FoxP3+CD25+	Исходно	5,57 [4,6; 6,93]	6,61 [4,86; 7,18]	5,2 [4,1; 5,8]**
	12-я	5,25 [3,78; 6,2]	5,49 [3,73; 6,91]	5,23 [3,95; 6,2]
	24-я	5,47 [4,39; 6,59]	5,2 [4,4; 6,14]	6,13 [4,77; 7,23]
абс. FoxP3+CD25+, • 10 ⁹ /л	Исходно	0,05 [0,03; 0,06]	0,05 [0,036; 0,06]	0,05 [0,03; 0,06]
	12-я	0,039 [0,032; 0,06]	0,04 [0,03; 0,06]	0,04 [0,03; 0,06]
	24-я	0,04 [0,03; 0,05]	0,03 [0,02; 0,054]	0,04 [0,03; 0,05]
ПК CD152+surface	Исходно	0,65 [0,22; 1,67]	1,19 [0,51; 3,49]	0,53 [0,22; 0,9]
	12-я	1,29 [0,56; 2,4]	1,69 [1,01; 2,4]	0,86 [0,39; 1,37]
	24-я	2,07 [1,11; 3,8]*	2,11 [1,1; 4,3]	1,4 [1,11; 3,54]*
абс. CD152+surface, • 10 ⁹ /л	Исходно	0,0002 [0,0001; 0,0008]	0,0006 [0,00018; 0,0018]	0,00018 [0,0001; 0,0006]
	12-я	0,0006 [0,0002; 0,001]	0,001 [0,00048; 0,0013]	0,0004 [0,0002; 0,0007]
	24-я	0,0007 [0,0004; 0,002]*	0,0009 [0,0003; 0,002]	0,0007 [0,0004; 0,0016]*
ПК CD152+intracellular	Исходно	62,9 [47,0; 75,4]	66,2 [52,4; 77,5]	62,9 [54,8; 75,4]
	12-я	62,3 [55,8; 76,3]	67,4 [57,2; 76,1]	60,2 [51,1; 77,1]
	24-я	66,2 [56,2; 74,7]	63,6 [54,9; 74,7]	69,4 [58,6; 79,2]
абс. CD152+intracellular, • 10 ⁹ /л	Исходно	0,0005 [0,00008; 0,002]	0,0004 [0,00008; 0,001]	0,0009 [0,00016; 0,03]
	12-я	0,00035 [0,00013; 0,00075]	0,00061 [0,0003; 0,001]	0,0003 [0,00012; 0,0004]
	24-я	0,0004 [0,0003; 0,0014]	0,0005 [0,0002; 0,0018]	0,0004 [0,0003; 0,0014]
ПК FoxP3+CD127-	Исходно	5,96 [4,58; 7,32]	6,39 [4,71; 7,37]	4,97 [4,49; 7,47]
	12-я	5,29 [4,31; 6,79]	5,28 [3,8; 6,2]	5,3 [4,6; 6,9]
	24-я	5,56 [4,1; 7,62]	5,2 [4,1; 7,4]	6,03 [3,86; 7,62]
абс. FoxP3+CD127-, • 10 ⁹ /л	Исходно	0,05 [0,04; 0,064]	0,051 [0,03; 0,06]	0,05 [0,04; 0,07]
	12-я	0,04 [0,03; 0,06]	0,04 [0,03; 0,06]	0,04 [0,03; 0,06]
	24-я	0,038 [0,023; 0,048]	0,04 [0,02; 0,05]	0,04 [0,03; 0,05]
ПК CD25+CD127-	Исходно	6,5 [5,11; 7,91]	7,22 [5,11; 8,23]	5,6 [5,13; 7,19]
	12-я	5,57 [4,37; 6,64]*	5,63 [4,03; 6,64]	5,57 [4,59; 7,02]
	24-я	5,32 [4,51; 7,34]	4,9 [4,45; 7,65]	5,41 [4,68; 7,24]
абс. CD25+CD127-, • 10 ⁹ /л	Исходно	0,056 [0,037; 0,069]	0,05 [0,036; 0,07]	0,057 [0,05; 0,06]
	12-я	0,05 [0,03; 0,06]	0,05 [0,034; 0,063]	0,04 [0,03; 0,06]
	24-я	0,04 [0,03; 0,06]	0,04 [0,02; 0,05]	0,04 [0,03; 0,056]
ПК FoxP3+ICOS+	Исходно	5,33 [2,14; 11,3]	4,48 [2,14; 12,8]	5,33 [1,93; 10,9]
	12-я	3,79 [2,78; 9,17]	3,62 [2,36; 6,47]	7,79 [2,94; 9,5]
	24-я	4,07 [1,65; 6,57]*	2,49 [1,21; 5,73]	5,02 [2,53; 7,78]
абс. FoxP3+ICOS+, • 10 ⁹ /л	Исходно	0,002 [0,0013; 0,0056]	0,002 [0,01; 0,005]	0,0016 [0,001; 0,006]
	12-я	0,0017 [0,001; 0,004]	0,0013 [0,001; 0,004]	0,003 [0,001; 0,005]
	24-я	0,0015 [0,0006; 0,003]*	0,0007 [0,0004; 0,002]*	0,002 [0,0008; 0,004]
ПК FoxP3+CD154+	Исходно	0,38 [0,19; 0,83]	0,51 [0,023; 1,23]	0,29 [0,18; 0,68]
	12-я	0,45 [0,22; 0,83]	0,29 [0,17; 0,76]	0,7 [0,32; 0,84]
	24-я	0,98 [0,27; 1,84]	1,01 [0,4; 1,89]	0,63 [0,21; 1,84]
абс. FoxP3+CD154+, • 10 ⁹ /л	Исходно	0,0002 [0,0001; 0,0005]	0,0003 [0,0001; 0,0007]	0,00016 [0,00009; 0,0004]
	12-я	0,00013 [0,00004; 0,00023]*	0,0001 [0,00006; 0,0002]	0,0002 [0,00; 0,00027]
	24-я	0,0003 [0,00012; 0,0009]	0,0003 [0,0002; 0,0009]	0,0003 [0,0001; 0,0007]
ПК FoxP3+CD274+	Исходно	0,61 [0,28; 1,25]	0,69 [0,25; 1,8]	0,46 [0,28; 0,67]
	12-я	0,65 [0,29; 0,96]	0,5 [0,27; 0,95]	0,75 [0,43; 0,97]
	24-я	0,93 [0,4; 2,22]	1,05 [0,43; 2,68]	0,8 [0,26; 2,18]
абс. FoxP3+CD274+, • 10 ⁹ /л	Исходно	0,00023 [0,0001; 0,00065]	0,0002 [0,00012; 0,0008]	0,00023 [0,00012; 0,0006]
	12-я	0,00038 [0,0001; 0,0005]	0,0002 [0,00012; 0,0005]	0,00029 [0,00014; 0,0006]
	24-я	0,0004 [0,00017; 0,0006]	0,0004 [0,0002; 0,0014]	0,0004 [0,00013; 0,0006]

Примечание. * – p<0,05 по сравнению с исходным уровнем; ** – p<0,05 между группами.

болевания (n=14; 0,44 [0,2; 0,69]% и 0,00016 [0,0001; 0,0004] • 10⁹/л, p<0,05; рис. 2).

Для выявления возможных прогностических факторов эффективности МТ при раннем РА был проанализирован исходный уровень субпопуляций T_{рег} в зависимо-

сти от эффективности терапии по различным критериям к 24-й неделе применения препарата. В группе больных с хорошим эффектом МТ по критериям EULAR к 24-й неделе лечения регистрировалась исходно более высокая ПК FoxP3+CD25+ клеток – 6,61 [4,86; 7,18]% по сравне-

нию с больными с удовлетворительным эффектом / отсутствием эффекта терапии (5,2 [4,1; 5,8]%; $p < 0,05$; см. табл. 2). Среди пациентов, достигших ремиссии/низкой активности заболевания по индексу DAS28, регистрировались исходно более высокие ПК и абс. CD152+surface (1,3 [0,52; 3,06]%; 0,0005 [0,0002; 0,0014] $\cdot 10^9$ /л) по сравнению с пациентами с умеренной активностью патологического процесса (0,24 [0,22; 0,85]%; 0,00015 [0,0001; 0,0006] $\cdot 10^9$ /л соответственно; $p < 0,05$; рис. 3). Среди пациентов, достигших ремиссии/низкой активности за-

болевания по индексу DAS28 к 24-й неделе терапии, отмечалась тенденция к более низкому уровню СРБ (4 [2,4; 49,4] мг/л) и меньшей длительности заболевания – 4 [3; 5] мес, по сравнению с больными с умеренной активностью патологического процесса (23,3 [17,1; 30,7] мг/л; 5 [4; 7] мес; $p = 0,052$).

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о позитивном влиянии терапии МТ на функциональную актив-

ность T_{reg} при раннем РА, что проявляется в увеличении пропорции и числа T_{reg} с высоким уровнем маркеров активации, свидетельствующем об их повышенной супрессорной активности. Этот эффект был более выражен в группе пациентов, достигших ремиссии/низкой активности заболевания на фоне лечения.

В ряде работ продемонстрировано изменение уровня T_{reg} , а также соотношения $T_{reg}/Th17$ на фоне применения МТ. Х.Ю и соавт. [19] на мышиных моделях продемонстрировали увеличение содержания T_{reg} , снижение числа Th17-лимфоцитов, а также дендритных клеток на фоне комбинированной терапии МТ и циклофосамидом. Также в ряде исследований был продемонстрирован эффект МТ в культурах клеток [20–23]. При воздействии препарата на мононуклеарные клетки, выделенные из периферической крови пациентов с РА, регистрировали усиление продукции FoxP3, а также секреции CD4+ лимфоцитами ИЛ10, ТФР β ; также отмечено повышение супрессорной активности T_{reg} и снижение уровня мРНК ИЛ17 [22]. Е. Pericolini и соавт. [21] продемонстрировали способность МТ подавлять продукцию ИЛ17 и связанных с ним цитокинов ИЛ6, ИЛ22 и ИЛ23 в культурах мононуклеарных клеток пациентов с РА. Интересные данные были получены G. Guggino и соавт. [20], установившими снижение процентного содержания Th17-клеток у пациентов с ранним РА на фоне применения МТ *in vitro*. Также необходимо отметить, что МТ повышал продукцию FoxP3 мононуклеарными клетками периферической крови, выделенными от больных РА, и не оказывал влияния на клетки здоровых доноров [21, 23]. В нашей работе было выявлено повышение ПК и абс. CD152+surface на поверхности T_{reg} через 24 нед после назначения МТ, причем уровень данного маркера на тот момент был выше, чем в группе здоровых доноров.

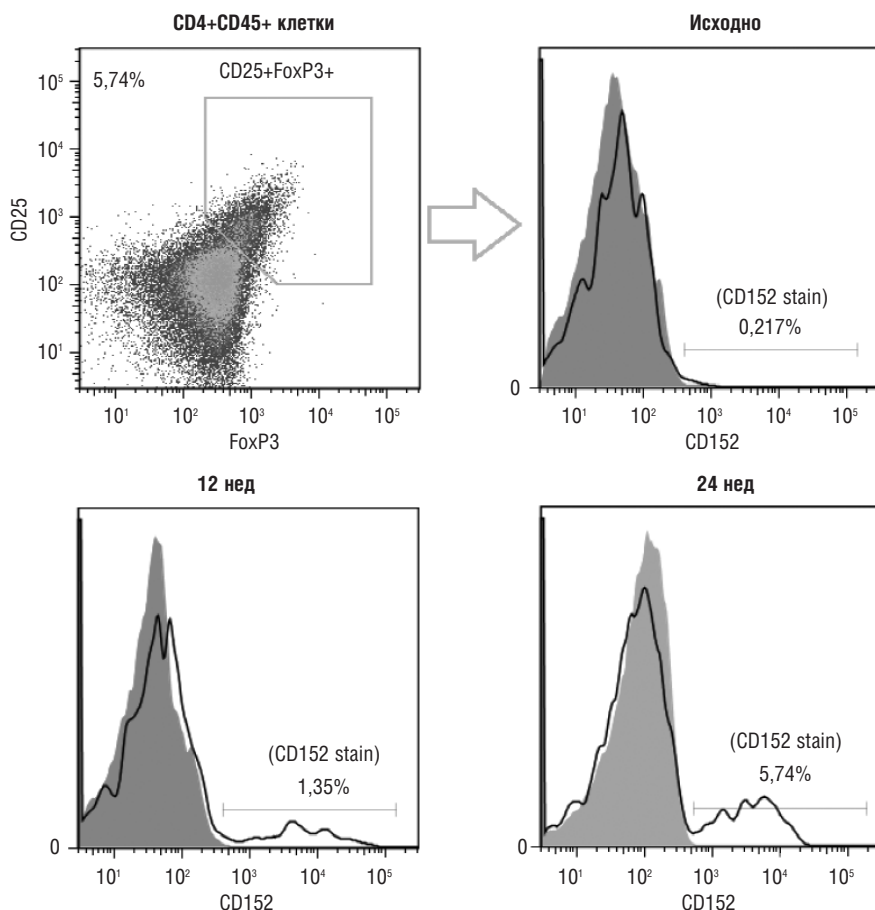


Рис. 1. Динамика уровня CD152+surface в группе больных РА на фоне терапии МТ

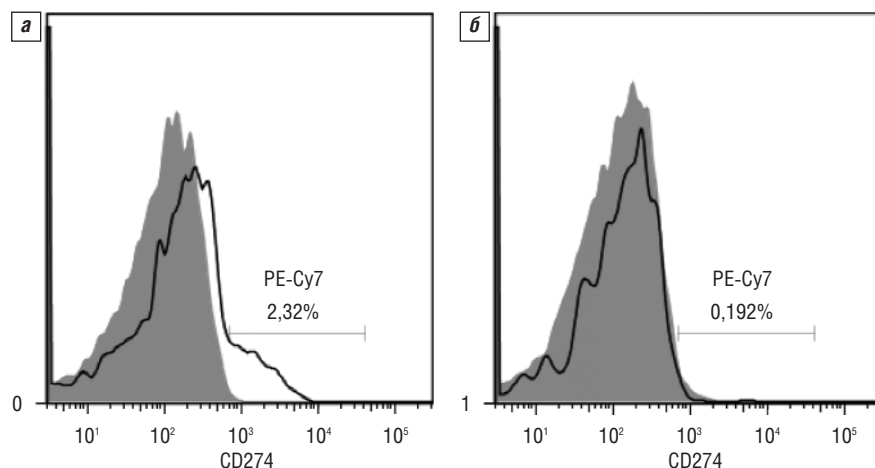


Рис. 2. Уровень FoxP3+CD274+ Т-лимфоцитов в группах больных, достигших (а) и не достигших (б) ремиссии по SDAI к 24-й неделе терапии МТ

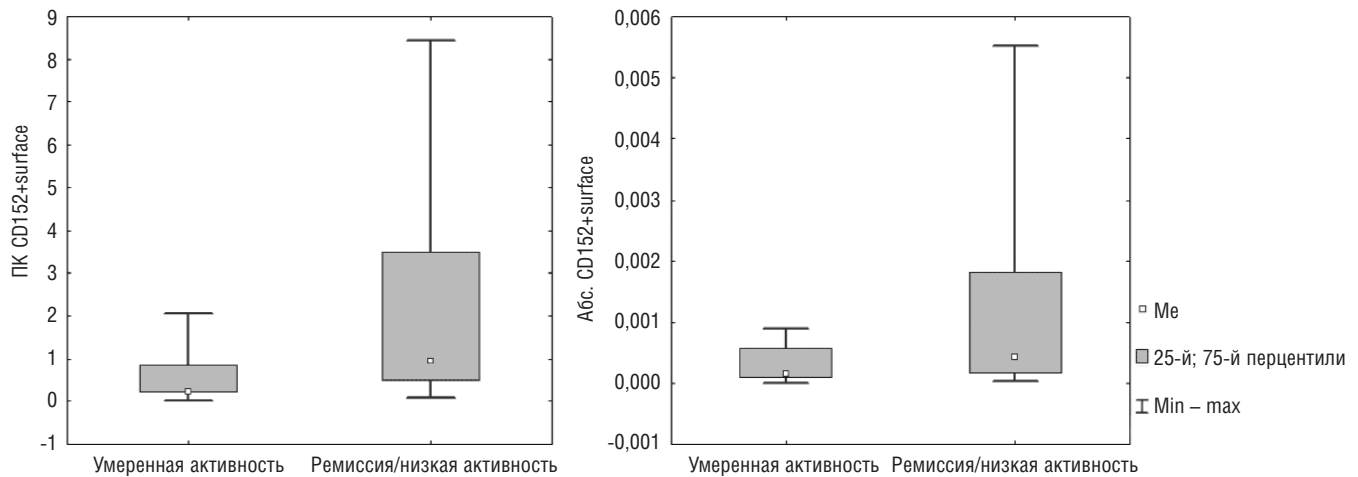


Рис. 3. Исходный уровень CD152+surface в группах пациентов, достигших и не достигших ремиссии/низкой активности заболевания по DAS28 к 24-й неделе терапии МТ

R. Peres и соавт. [24] проанализировали уровень T_{reg} у пациентов с РА в зависимости от эффективности МТ. В исследование было включено 122 пациента с РА, получавших МТ в стабильной дозе 15–20 мг/нед не менее 4 нед. Все пациенты были разделены на две группы: ответивших ($n=53$; DAS28 $<3,0$) и не ответивших ($n=69$; DAS28 $>4,0$) на терапию. В группе ответивших на терапию регистрировали увеличение числа FoxP3+ регуляторных клеток и продуцирующих ИЛ10 CD4+ лимфоцитов, а также более низкое ПК CD4+ИЛ17+ (Th17) и CD4+ интерферона γ (ИФН γ) + (Th1) клеток, по сравнению с группой не ответивших на лечение. У наших пациентов, достигших ремиссии/низкой активности заболевания по SDAI к 24-й неделе лечения МТ, регистрировалось более высокое ПК FoxP3+CD274+ Т-лимфоцитов, по сравнению с больными, у которых сохранялась активность заболевания, что также свидетельствует о повышении функциональной активности T_{reg} на фоне успешной терапии МТ.

Недавно были получены новые данные, свидетельствующие о влиянии МТ на эпигенетические дефекты функции T_{reg} [25, 26]. Напомним, что эпигенетическая регуляция генов, в первую очередь метилирование ДНК, играет существенную роль в контроле их функции [27] и участвует в экспрессии транскрипционного регулятора T_{reg} — FoxP3 [27]. Снижение функции T_{reg} у пациентов с ранним РА, не получавших БПВП, ассоциируется со снижением экспрессии CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte protein 4) [25]. Полагают, что механизм, определяющий этот феномен, связан с усилением метилирования фактора транскрипции NFAT (nuclear factor of activated T cells), располагающегося в промоторном участке гена CTLA-4. Это приводит к нарушению транскрипционной активности и, как следствие, снижению экспрессии CTLA-4 [25]. На фоне лечения МТ отмечается усиление экспрессии FoxP3 и CTLA-4, что способствует нормализации супрессивной функции T_{reg} . Механизм, лежащий в основе этого уникального эпигенетического эффекта МТ, связан со снижением экспрессии гена ДНК метилтрансферазы, приводящим к существенному уменьшению метилирования ДНК [26]. В нашей работе применение МТ при раннем РА сопровождалось почти двукратным повышением уровня CD152 на поверхности T_{reg} .

По-прежнему актуальной остается проблема персонализированного выбора оптимальной схемы лечения раннего РА. Диапазон времени, когда может быть получен максимальный эффект от противовоспалительных препаратов («окно возможностей»), составляет, по разным данным, 14–19 нед от начала заболевания [28], и назначение адекватной терапии именно в этот период позволяет добиться наилучших результатов. Поэтому проблема поиска биомаркеров, позволяющих осуществлять персонализированный выбор схемы лечения в каждом конкретном случае, остается актуальной. Учитывая, что МТ является «золотым стандартом» терапии РА, поиск предикторов эффективности именно МТ представляется крайне необходимым. R. Peres и соавт. [24] продемонстрировали роль CD39 в качестве предиктора эффективности терапии МТ в группе из 122 пациентов с РА, получавших МТ в стабильной дозе 15–20 мг/нед не менее 4 нед. Авторы выявили более высокий уровень CD39 на поверхности T_{reg} , а также большее содержание CD4+CD39+CD25+ и CD4+CD39+CD25+FoxP3+ Т-лимфоцитов у ответивших на терапию МТ, по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение. Уровень CD73+CD4+ клеток достоверно не различался среди ответивших и не ответивших на лечение. Также авторы [24] проанализировали плотность CD39 на поверхности CD4+CD25+FoxP3+ клеток до и после терапии МТ и установили, что исходно более низкая экспрессия данного клеточного маркера ассоциируется с отсутствием эффекта МТ. Подобные результаты могут быть обусловлены одним из возможных механизмов действия МТ, связанным с поддержанием высокого внеклеточного уровня аденозина, являющегося «антивоспалительным» медиатором [29, 30]. CD39 обладает способностью катализировать внеклеточный гидролиз аденозинтрифосфата и совместно с CD73 индуцирует синтез аденозина [31]. Блокирование аденозиновых рецепторов снижает противовоспалительный эффект МТ, что было продемонстрировано как в организме человека, так и на моделях лабораторных животных [32, 33]. Кроме того, МТ не оказывает противовоспалительного эффекта у мышей с дефицитом CD73 [34]. Экспрессия CD39 характерна для T_{reg} и определяет, видимо, один из иммуносупрессивных механизмов действия этих клеток [31]. Аденозин подавляет Т-эффекторные

клетки посредством активации рецепторов аденозина 2a и 2b, которые блокируют пролиферацию клеток, высвобождение цитотоксических гранул и секрецию провоспалительных цитокинов [35–37]. Активация 2a-рецепторов увеличивает пролиферацию iT_{reg} путем ингибирования экспрессии ИЛ6 и повышения продукции ТФРβ. Кроме того, аденозин может влиять на функцию дендритных клеток, модулируя их созревание и фенотип [38, 39]. В нашей работе более благоприятный ответ на МТ ассоциировался с исходно более высоким уровнем CD152+surface, а также с меньшей длительностью заболевания и более низким уровнем СРБ. Вероятно, это связано с менее выраженными изменениями функциональной активности T_{reg} при меньшей длительности заболевания, и назначение МТ как можно раньше после начала болезни является максимально эффективным.

Таким образом, применение МТ при раннем РА сопровождается повышением супрессорной активности T_{reg} , проявляющейся в увеличении ПК и абс CD152+surface и FoxP3+CD274+ клеток, более выраженного среди

пациентов, достигших ремиссии/низкой активности заболевания на фоне лечения. Повышение уровней данных маркеров свидетельствует об увеличении функциональной активности T_{reg} при успешной терапии МТ. Представленные данные дают возможность лучше понять механизм действия МТ при РА, а также выявить возможные предикторы эффективности терапии, что позволит персонализировать лечение на самых ранних стадиях заболевания.

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 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].
- Nielen MM, 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
- Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, et al. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:780–3. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204154
- 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
- Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Ann Rev Immunol.* 2004;22:531–62. doi: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141122
- Miyara M, Gorochov G, Ehrenstein M, et al. Human FoxP3+ regulatory T cells in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2011;10:744–55. doi: 10.1016/j.autrev.2011.05.004
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430–7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YP. T-regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):430–37. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
- Rudensky AY. Regulatory T cells and FoxP3. *Immunol Rev.* 2011;241:260–8. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01018.x
- Cao D, van Vollenhoven R, Klareskog L, et al. CD25+CD4+ regulatory T cells are enriched in inflamed joints of patients with chronic rheumatic disease. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:R335–46. doi: 10.1186/ar1192
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Авдеева АС, Рубцов ЮП, Попкова ТВ и др. Особенности фенотипа Т-регуляторных клеток при раннем ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):660–6 [Avdeeva AS, Rubtsov YP, Popkova TV, et al. Phenotypic features of T regulatory cells in early rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(6):660–6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-660-666
- Yu X, Wang C, Luo J, et al. Combination with methotrexate and cyclophosphamide attenuated maturation of dendritic cells: inducing Treg skewing and Th17 suppression in vivo. *Clin Develop Immunol.* 2013;Article ID 238035:12 p.

20. Guggino G, Giardina A, Ferrante A, et al. The in vitro addition of methotrexate and/or methylprednisolone determines peripheral reduction in Th17 and expansion of conventional Treg and of IL-10 producing Th17 lymphocytes in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2015;35:171-5. doi: 10.1007/s00296-014-3030-2
21. Pericolini E, Gabrielli E, Alunno A, et al. Functional improvement of regulatory T cells from rheumatoid arthritis subjects induced by capsular polysaccharide glucuronoxylomannogalactan. *PLoS ONE.* 2014;9:Article ID e111163.
22. Li Y, Jiang L, Zhang S, et al. Methotrexate attenuates the Th17/IL-17 levels in peripheral blood mononuclear cells from healthy individuals and RA patients. *Rheumatol Int.* 2012;32:2415-22. doi: 10.1007/s00296-011-1867-1
23. Oh JS, Kim Y-G, Lee SG, et al. The effect of various disease-modifying anti-rheumatic drugs on the suppressive function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Rheumatol Int.* 2013;33:381-8. doi: 10.1007/s00296-012-2365-9
24. Peres R, Liew F, Talbot J, et al. Low expression of CD39 on regulatory T cells as a biomarker for resistance to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *PNAS.* 2015;122:2509-14. doi: 10.1073/pnas.1424792112
25. Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, et al. Regulatory T cell function in rheumatoid arthritis is compromised by CTLA-4 promoter methylation resulting in a failure to activate the IDO pathway. *Arthritis Rheum.* 2014;66:2344-54. doi: 10.1002/art.38715
26. Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, et al. Methotrexate restores regulatory T cell function through demethylation of the FoxP3 upstream enhancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2015;67:1182-92. doi: 10.1002/art.39031
27. Kennedy A, Schmiudt EM, Cribbs AP, et al. A novel upstream enhancer of FOXP3, sensitive to methylation-induced silencing, exhibit dysregulated methylation in rheumatoid arthritis T reg cells. *Eur J Immunol.* 2014;44:2668-78. doi: 10.1002/eji.201444453
28. Van Nies JA, Gaujoux-Viala C, Tsonaka R, et al. When does the therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis close? A study in two early RA cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2014;73 Suppl 2. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5266
29. Cronstein BN. Low-dose methotrexate: A mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev.* 2005;57(2):163-72. doi: 10.1124/pr.57.2.3
30. Cronstein BN, Eberle MA, Gruber HE, Levin RI. Methotrexate inhibits neutrophil function by stimulating adenosine release from connective tissue cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(6):2441-5. doi: 10.1073/pnas.88.6.2441
31. Deaglio S, Dwyer KM, Gao W, et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J Exp Med.* 2007;204(6):1257-65. doi: 10.1084/jem.20062512
32. Montesinos MC, Yap JS, Desai A, et al. Reversal of the antiinflammatory effects of methotrexate by the nonselective adenosine receptor antagonists theophylline and caffeine: Evidence that the antiinflammatory effects of methotrexate are mediated via multiple adenosine receptors in rat adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(3):656-63. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<656::AID-ANR23>3.0.CO;2-H
33. Neshar G, Mates M, Zevin S. Effect of caffeine consumption on efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):571-2. doi: 10.1002/art.10766
34. Montesinos MC, Takedachi M, Thompson LF, et al. The antiinflammatory mechanism of methotrexate depends on extracellular conversion of adenine nucleotides to adenosine by ecto-5'-nucleotidase: findings in a study of ecto-5'-nucleotidase gene-deficient mice. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1440-5. doi: 10.1002/art.22643
35. Sitkovsky MV, Ohta A. The 'danger' sensors that STOP the immune response: The A2 adenosine receptors? *Trends Immunol.* 2005;26(6):299-304. doi: 10.1016/j.it.2005.04.004
36. Hasko G, Linden J, Cronstein B, Pacher P. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(9):759-70. doi: 10.1038/nrd2638
37. Hasko G, Cronstein BN. Adenosine: An endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol.* 2004; 25(1):33-9. doi: 10.1016/j.it.2003.11.003
38. Carregaro V, Sa-Nunes A, Cunha TM, et al. Nucleosides from *Phlebotomus papatasi* salivary gland ameliorate murine collagen-induced arthritis by impairing dendritic cell functions. *J Immunol.* 2011;187(8):4347-59. doi: 10.4049/jimmunol.1003404
39. Li L, Huang L, Ye H, et al. Dendritic cells tolerized with adenosine A2AR agonist attenuate acute kidney injury. *J Clin Invest.* 2012;122(11):3931-42. doi: 10.1172/JCI63170

Влияние абатацепта на динамику биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом

Борисова М.А.¹, Лукина Г.В.^{1,2}, Сигидин Я.А.¹,
Лучихина Е.Л.¹, Каратеев Д.Е.¹, Новиков А.А.¹, Александрова Е.Н.¹,
Черкасова М.В.¹, Аронова Е.С.¹, Глухова С.И.¹, Насонов Е.Л.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логанова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹11522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²111123 Москва, ш. Энтузиастов, 86; ³119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

²A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, 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;

²86, Enthusiasts Shosse, Moscow 111123;

³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Мария Александровна Борисова;
mrs.mbrs@yandex.ru

Contact: Maria Borisova;
mrs.mbrs@yandex.ru

Поступила 19.05.17

Цель — оценить динамику цитокинового профиля у пациентов, получающих абатацепт (АБЦ).

Материал и методы. В исследование были включены 44 больных ревматоидным артритом (РА), получавших ранее без эффекта базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты. В группу контроля вошли 16 здоровых доноров. Большинство пациентов составляли женщины, позитивные по ревматоидному фактору (РФ; 80%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; 79,5%), средний возраст — 49,6±13,9 года, медиана длительности заболевания — 2 [1,4; 3] года, с высокой активностью РА (среднее значение DAS28 — 5,2±0,8). Концентрацию интерлейкина 1β (ИЛ1β), ИЛ6, ИЛ17АФ, фактора некроза опухоли α (ФНОα), VEGF-A, IP-10, YKL40 в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа до начала лечения и после 6 мес терапии АБЦ. Активность заболевания оценивали с помощью индекса DAS28 каждые 3 мес. Инфузии АБЦ проводились внутривенно по стандартной схеме.

Результаты и обсуждение. У пациентов с РА по сравнению с группой контроля были достоверно повышены уровни ИЛ6 (2,4 [1,1; 6,4] и 0,7 [0,62; 1,0] пг/мл; p=0,0002), YKL-40 (97 [68,4; 97,9] и 64 [52,4; 107,5] пг/мл; p=0,03), IP-10 (21 [12,9; 49,8] и 14 [9,2; 15,2] пг/мл; p=0,005). АБЦ приводил к достоверному снижению активности РА начиная с 3 мес терапии (p<0,05). Через 6 мес хороший и удовлетворительный ответ по критериям EULAR был достигнут у 86% пациентов, низкая активность заболевания по индексу DAS28 регистрировалась у 52%. АБЦ приводил к достоверному снижению концентрации ИЛ6 до 1,29 [0,9; 2,2] пг/мл (p=0,0006) и IP-10 до 14 [7,5; 28] пг/мл (p=0,007) после 6 мес терапии. Подобная тенденция прослеживалась при оценке динамики концентрации матричной металлопротеиназы 3 (ММП3), которая снижалась с 30,1 [13; 82] до 10 [7,4; 55] пг/мл (p=0,0003), и РФ, уменьшавшейся с 218 [9,6; 187] до 159 [9,7; 155] пг/мл (p=0,02). Снижение уровней ИЛ6 (r=0,5) и IP-10 (r=0,32) достоверно коррелировало с уменьшением индекса DAS28 (p<0,05). Была выявлена тенденция к более выраженному снижению активности заболевания у пациентов, позитивных по АЦЦП и антителам к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ). Процент не ответивших на терапию в группе АЦЦП- и АМЦВ-негативных был почти в два раза выше, чем у позитивных по данным антителам пациентов (27,2 и 16%; 26,7 и 14,8% соответственно), но достоверности данные различия не достигли. Однако к 6 мес наблюдения процент не ответивших в группе АМЦВ-негативных пациентов был достоверно выше, чем в группе АМЦВ-позитивных (20% и 0%, p=0,03 соответственно). У пациентов, которые не ответили на терапию АБЦ, отмечались более высокие исходные уровни ИЛ6 (p=0,03) и YKL-40 (p=0,02).

Заключение. Терапия АБЦ приводит к значительному уменьшению концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ6 и IP-10, а также ММП3 и РФ. Снижение уровней ИЛ6 и IP-10 достоверно коррелировало со снижением активности РА. Отмечалась тенденция к более выраженному снижению активности заболевания у АЦЦП- и АМЦВ-позитивных пациентов. Исходно высокие уровни ИЛ6 и YKL-40, отсутствие АМЦВ могут свидетельствовать о возможной неэффективности терапии АБЦ.

Ключевые слова: абатацепт; ревматоидный артрит; биологическая терапия; цитокины; предикторы эффективности терапии.

Для ссылки: Борисова МА, Лукина ГВ, Сигидин ЯА и др. Влияние абатацепта на динамику биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):368–375.

THE EFFECT OF ABATACEPT ON BLOOD BIOMARKERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Borisova M.A.¹, Lukina G.V.^{1,2}, Sigidin Ya.A.¹, Luchikhina E.L.¹, Karateev D.E.¹, Novikov A.A.¹,
Aleksandrova E.N.¹, Cherkasova M.V.¹, Aronova E.S.¹, Glukhova S.I.¹, Nasonov E.L.^{1,3}

Objective: to estimate changes in the cytokine profile in patients receiving abatacept (ABC).

Subjects and methods. The investigation enrolled 44 patients with rheumatoid arthritis (RA) who had been unsuccessfully treated with disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents. A control group included 16 healthy donors. The majority of patients were women who were positive for rheumatoid factor (RF) (80%) and antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) (79.5%); the mean age was 49.6±13.9 years; the median disease duration was 2 [1.4; 3] years with high RA activity (mean DAS28, 5.2±0.8). The serum concentrations of interleukin (IL) 1β, IL-6, IL-17AF, tumor necrosis factor-α (TNF-α), VEGF-A, IP-10, and YKL-40 were measured by enzyme immunoassay before and 6 months after ABC therapy. Disease activity was assessed using DAS28 every 3 months. ABC was infused intravenously according to the standard regimen.

Results and discussion. The patients with RA as compared with the control group had significantly elevated levels of IL-6 (2.4 [1.1; 6.4] and 0.7 [0.62; 1.0] pg/ml; p=0.0002), YKL-40 (97 [68.4; 97.9] and 64 [52.4; 107.5] pg/ml; p=0.03), IP-10 (21 [12.9; 49.8] and 14 [9.2; 15.2] pg/ml, respectively; p=0.005). ABC caused a significant decrease in RA activity after 3 months of therapy (p<0.05). Following 6 months, 86% of the patients achieved good and moderate EULAR responses; low RA activity according to DAS28 was recorded in 52%. ABC induced significant decreases in the concentrations of IL-6 to 1.29 [0.9; 2.2] pg/ml (p=0.0006) and IP-10 to 14 [7.5; 28] pg/ml (p=0.007) after 6 months of therapy. A similar trend was observed when assessing changes in the concentration of matrix metalloproteinase 3 (MMP-3), which reduced from 30.1 [13; 82] to 10 [7.4; 55] pg/ml (p=0.0003), and in that of RF, which

declined from 218 [9.6; 187] to 159 [9.7; 155] pg/ml ($p=0.02$). The lower levels of IL-6 ($r=0.5$) and IP-10 ($r=0.32$) significantly correlated with a decrease in DAS28 ($p<0.05$). There was a trend towards a more pronounced reduction in disease activity in patients positive for ACCP and antibodies to modified citrullinated vimentine (AMCV). The percentage of non-responders to therapy in the ACCP- and AMCV-negative groups was nearly twice as high as in those who were positive for these antibodies (27.2 and 16%; 26.7 and 14.8%, respectively), but these differences failed to reach significance. However, after 6-month of follow-up, the percentage of non-responders in the AMCV-negative group was significantly higher than in the AMCV-positive group (20% and 0%, respectively; $p=0.03$). The patients who did not respond to ABC therapy had higher baseline levels of IL-6 ($p=0.03$) and YKL-40 ($p=0.02$).

Conclusion. ABC therapy results in a substantial reduction in the concentration of the proinflammatory cytokines IL-6 and IP-10, as well as MMP-3 and RF. The lower levels of IL-6 and IP-10 significantly correlated with a decrease in RA activity. There was a tendency towards a more pronounced reduction of disease activity in ACCP- and AMCV-positive patients. The high baseline levels of IL-6 and YKL-40 and the absence of AMCV may suggest that ABC therapy can be ineffective.

Key words: abacept; rheumatoid arthritis; biological therapy; cytokines; predictors of the effectiveness of therapy.

For reference: Borisova MA, Lukina GV, Sigidin YaA, et al. The effect of abatacept on blood biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):368-375 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-368-375>

Ревматоидный артрит (РА) — системное воспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов и прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани [1]. Причины гетерогенности проявлений РА недостаточно изучены. В основе патогенеза заболевания лежит нарушение регуляции механизмов клеточного и гуморального иммунитета, которое в свою очередь приводит к дисбалансу цитокиновой сети. Цитокиновая сеть — это сложная динамически изменяющаяся система, и в поддержании воспаления участвуют различные цитокины, хемокины и факторы роста [2]. Дисбаланс в активации системы цитокинов при РА приводит к усиленному синтезу преимущественно провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкины 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6, ИЛ7, ИЛ12, ИЛ15, ИЛ17, ИЛ18, интерферон γ (ИФН γ). По сравнению с ними уровень противовоспалительных цитокинов (ИЛ4, ИЛ10) оказывается значительно более низким [3].

Последние десятилетия были посвящены разработкам препаратов, способных предупредить патологическую активацию системы цитокинов [4]. Одним из таких путей является блокада стимуляции Т-лимфоцитов посредством 4-го антигена цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA4). Этот принцип терапии был наиболее успешно реализован благодаря созданию препарата абатацепт (АБЦ) [5].

АБЦ представляет собой димерный рекомбинантный белок с полностью человеческой структурой, активной частью которого является внеклеточный домен молекулы CTLA4, расположенной на Т-лимфоцитах. Связываясь с рецепторами CD80/86 на антиген-представляющих клетках, эта молекула ингибирует активацию Т-лимфоцитов и тем самым иммунную реакцию в целом [6].

АБЦ подтвердил свою эффективность как в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ), так и по данным открытых регистров [7–17]. В настоящее время приобретают актуальность работы, посвященные изучению динамики различных цитокинов и других активных веществ на фоне лечения РА генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Влияние АБЦ на динамику провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста изучено недостаточно. Существует всего несколько работ, посвященных изучению динамики про- и противовоспалительных цитокинов на фоне терапии АБЦ. Так, M. Weisman и соавт. [18]

в двойном слепом РПКИ выявили достоверное снижение уровней ИЛ6, растворимого рецептора ИЛ2, ICAM-1, Е-селектина на фоне терапии АБЦ по сравнению с плацебо. В открытом проспективном исследовании японскими учеными было показано достоверное снижение уровней ADAM17, ФНО α , ИЛ6 и CX3CL1 на фоне терапии АБЦ [19].

Привлекают внимание исследования, посвященные выявлению предикторов эффективности терапии АБЦ. Так, J. Pieper и соавт. [20] проанализировали влияние АБЦ на уровень цитокинов, продуцируемых различными субтипами Т-хелперов (Th1, Th2, Th17). Концентрация цитокинов определялась в сыворотке крови и синовиальной жидкости и сопоставлялась с наличием или отсутствием у пациентов антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). У АЦЦП-положительных пациентов терапия АБЦ приводила к достоверному снижению продукции провоспалительных цитокинов Т-хелперами. У АЦЦП-негативных пациентов обнаружилась противоположная тенденция — к повышению уровня провоспалительных цитокинов, но достоверных различий достигнуто не было. Было показано, что позитивность по АЦЦП достоверно коррелирует с положительным ответом на терапию АБЦ и может выступать в качестве независимого предиктора эффективности терапии данным препаратом. Похожие результаты были получены при анализе французского регистра ORA и международного регистра ACTION, в которых хороший ответ на терапию АБЦ достоверно ассоциировался с выявлением АЦЦП в крови независимо от активности заболевания. Однако уровень цитокинов при этом не исследовали [21, 22]. Исследователи из Японии показали, что высокие титры ревматоидного фактора (РФ) ассоциировались с более выраженным снижением активности заболевания к 52-й неделе наблюдения на фоне терапии АБЦ [23].

Большой интерес представляет изучение динамики таких малоизученных перспективных биомаркеров, как ИФН γ -продуцируемый белок 10 (IP-10) и человеческий хрящевой гликопротеин-39 (YKL-40), на фоне терапии АБЦ.

IP-10 — член семейства СХС-хемокинов, секретируется моноцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками после стимуляции ИФН γ и участвует в миграции Т-клеток к месту воспаления [24]. Имеются сведения, что IP-10 стимулирует экспрессию RANKL и ФНО α на поверхности CD4+ Т-лимфоцитов и предшественников остеокластов. При изучении модели коллаген-индуцированного артрита уровни RANKL

и ФНО α снижались после введения антител к IP-10. Предполагается, что IP-10 участвует в образовании эрозий в воспаленных суставах [25]. Проведено несколько исследований, где изучалось влияние ингибиторов ФНО α (этанерцепта и инфликсимаба) и антител к рецептору ИЛ6 (тоцилизумаба) на уровень IP-10. Было выявлено достоверное снижение концентрации IP-10 на фоне терапии тоцилизумабом и этанерцептом, но не инфликсимабом [26, 27]. Прямое влияние АБЦ на уровень IP-10 не изучалось.

YKL-40 продуцируется активированными макрофагами и нейтрофилами. Он экспрессируется на хондроцитах и синовиальных фибробластах, а также на поверхности некоторых клеток злокачественных опухолей (в частности, клетках остеосаркомы). Физиологические функции данной молекулы остаются неизвестными. Повышение его уровня в сыворотке крови и синовиальной жидкости было зафиксировано при воспалительных заболеваниях суставов, в том числе и при РА. Предполагается, что изменения уровня YKL-40 могут отражать развитие процессов воспаления, ремоделирования и дегенерации тканей хряща. Однако значение данного маркера при оценке развития ревматоидного процесса не определено. В настоящее время имеется лишь несколько сообщений о связи между изменением уровня YKL-40 и активностью РА [28, 29]. Влияние АБЦ на уровень YKL-40 не изучалось.

Таким образом, клинически значимые корреляции между терапевтическим эффектом АБЦ и динамикой уровня цитокинов и хемокинов до настоящего времени не установлены. Его комплексное влияние на ряд важных цитокинов и медиаторов воспаления не изучалось. В то же время анализ динамики цитокинового профиля имеет важное значение как для суждения о патогенетических особенностях ревматоидного процесса у конкретных пациентов, так и для осуществления мониторинга эффективности терапии АБЦ и поиска предикторов хорошего ответа на препарат.

Существует также ряд других недостаточно изученных аспектов терапии этим препаратом. Данные, касающиеся влияния АБЦ на сывороточный уровень АЦЦП, антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), РФ и зависимость лечебного эффекта от исходного уровня этих антител, противоречивы.

Цель исследования — оценить влияние АБЦ на динамику сывороточных цитокинов и на основании полученных результатов попытаться выявить предикторы эффективности терапии данным препаратом.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты с достоверным диагнозом РА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. [30], наблюдавшиеся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках исследования РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и ГИБП при Раннем активном Артрите). Все пациенты ранее получали без достаточного эффекта синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП; в основном метотрексат — 86%) и ГИБП (в основном ингибиторы ФНО α — 47%), а также глюкокортикоиды (ГК; 34%).

Пациенты подписывали информированное согласие до начала исследования, протокол исследования одобрен этическим комитетом.

В качестве группы контроля были использованы здоровые доноры, соответствующие по полу и возрасту основной группе. Исследуемые сыворотки хранили при температуре -70°C .

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

Каждые 12 нед проводилась оценка клинических и лабораторных показателей, в том числе определение числа припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов, СОЭ по Вестергрену и уровня С-реактивного белка (СРБ); производилась оценка активности заболевания по индексам DAS28 [31] и SDAI [32], функционального состояния по индексу HAQ [33]. Эффективность терапии определяли каждые 3 мес по критериям EULAR [34].

Уровни СРБ (верхняя граница нормы — ВГН — 5 мг/л) и РФ (ВГН — 15 МЕ/мл) определялись методом иммунофелометрии на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Следующие показатели определялись иммуноферментным методом: АЦЦП — Axis Shield Diagnostics (Великобритания; ВГН — 5 Ед/мл), АМЦВ — ORGENTEC Anti-MCV[®] ELISA (Германия; ВГН — 20 Ед/мл), матриксная металлопротеиназа 3 (ММП3) — AESKU.DIAGNOSTICS (Германия; ВГН для женщин — 20 нг/мл, для мужчин — 40 нг/мл).

Концентрацию цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ17А β , ФНО α , VEGF-A, пг/мл) в сыворотке крови измеряли иммуноферментным методом с помощью наборов Human Platinum ELISA (Австрия), IP-10 (пг/мл) — Human Instant ELISA (Австрия), YKL-40 (пг/мл) — MicroVue YKL-40 Enzyme Immunoassay (США), кальпротектина — BUHLMANN MRP8/14 ELISA (Швейцария) до начала и после 6 мес терапии АБЦ. ВГН определяли с помощью исследования сывороток 16 здоровых доноров.

При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовались следующие показатели: среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (δ), медиана (Ме), 25-й и 75-й перцентили; для качественных переменных — частота. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для оценки достоверности использовали: χ^2 (критерий Пирсона), t-критерий Стьюдента, критерий Шефе множественных сравнений (сравнение более двух групп). Корреляционные взаимосвязи оценивались при помощи метода Пирсона. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 6.0 для Windows (StatSoft Inc., США) и IBM SPSS Statistics 13.0 для Windows (IBM Corporation, США).

Результаты

В исследование было включено 44 пациента (см. таблицу).

Большинство пациентов составляли женщины среднего возраста, позитивные по РФ, АЦЦП и АМЦВ, с высокой активностью заболевания и умеренной функциональной недостаточностью. Средняя продолжительность заболевания была 2 года. В качестве БПВП в ос-

новном применялся метотрексат. У 1/3 пациентов отмечалась неэффективность предшествовавшей терапии ГИБП в анамнезе.

До начала терапии значения индексов DAS28 и SDAI составляли в среднем $5,2 \pm 0,9$ и $26,8 \pm 10$ соответственно. Уже к 3 мес лечения АБЦ достоверно ($p < 0,05$) снижал активность заболевания по индексам DAS28 и SDAI, доля пациентов с низкой, средней и высокой активностью составляла 36,4% ($n=16$) и 57% ($n=25$), 50% ($n=22$) и 29,6% ($n=13$), 13,6% ($n=6$) и 13,6% ($n=6$) соответственно.

Хороший ответ по критериям EULAR после 6 мес терапии имел место у 47,6% ($n=20$), удовлетворительный – у 33,3% ($n=14$) пациентов; 19,1% ($n=8$) больных не ответили на лечение. Низкая активность заболевания была достигнута в 54,8% ($n=23$) и ремиссия – в 21% случаев ($n=9$).

До начала терапии АБЦ медиана сыровоточной концентрации ММПЗ составляла 30 [13,6; 82,8] пг/мл. На рис. 1 представлено попарное сравнение группы здоровых доноров с больными РА до начала лечения. Базальные уровни ИЛ6 ($p=0,0002$), кальпротектина ($p=0,02$), YKL-40 ($p=0,03$), IP-10 ($p=0,005$) при РА достоверно отличались от контроля. По остальным показателям (ИЛ1 β , ИЛ17AF, ФНО α , VEGF-A) достоверных различий не выявлено, хотя у здоровых доноров отмечались несколько более низкие уровни этих биомаркеров, чем при РА.

После 6 мес терапии АБЦ отмечалось снижение почти всех исследуемых показателей. Достоверные различия были выявлены при оценке динамики уровней ИЛ6 ($p=0,0006$), IP-10 ($p=0,007$), ММПЗ ($p=0,0003$) и РФ ($p=0,02$). До начала терапии медиана сыровоточной концентрации ИЛ6 составляла 2,4 [1,1; 6,4] пг/мл, IP-10 – 21 [12,9; 49,8] пг/мл, ММПЗ – 30 [13,6; 82,8] пг/мл, РФ – 64,7 [9,6; 187] МЕ/мл, после 6 мес терапии – 1,2 [0,9; 2,2] пг/мл, 14 [7,5; 28] пг/мл, 10 [7,4; 55] пг/мл, 33 [9,7; 155]

Клинико-иммунологическая характеристика больных РА

Параметры	Значение
Число пациентов	44
Доля женщин, %	79,5
Возраст, годы, $M \pm d$	$49,6 \pm 13$
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [1,4; 3]
DAS28, $M \pm d$	$5,2 \pm 0,9$
SDAI, $M \pm d$	$26,8 \pm 10$
CDAI, $M \pm d$	$23,8 \pm 10$
Позитивность по РФ, n (%)	33 (75)
Концентрация РФ, МЕ/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	64,7 [9,6; 187]
Позитивность по АЦЦП, n (%)	34 (77)
Концентрация АЦЦП, ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	101 [4,8; 300]
Позитивность по АМЦВ, n (%)	38 (86)
Концентрация АМЦВ, ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	192 [30; 857]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	34 [18; 58]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,8 [5,2; 40]
HAQ, $M \pm d$	$1,5 \pm 0,7$
Сопутствующая терапия: метотрексат, %	86
Предшествовавшая терапия ГИБП, %	38,6

МЕ/мл соответственно. Отметим, что уровень ИЛ6 в среднем снизился в 2 раза, а ММПЗ – в 3 раза. Медиана сыровоточной концентрации АЦЦП за 6 мес снизилась со 101 [4,8; 300] до 85,5 [6; 300] Ед/мл, АМЦВ – со 192 [30; 857] до 140 [13; 701] Ед/мл, кальпротектина – с 45 [28; 95] до 40 [22; 70] пг/мл и YKL-40 – с 97 [68; 135] до 95 [68; 98] пг/мл. Уровни ИЛ1 β , ИЛ17AF и VEGF-A существенно не отличались от исходных и даже имели тенденцию к небольшому росту (рис. 2). Их медианы до и после лечения составляли соответственно 1,6 [1,4; 1,9] и 1,7 [1,5; 2] пг/мл, 7,9 [7,3; 10] и 8,8 [7,8; 10] пг/мл, 766 [385; 1365] и 776 [477; 1115] пг/мл.

Изменения сыровоточных уровней цитокинов коррелировали с индексами активности РА и СРБ. Так, DAS28 достоверно ($p < 0,05$) коррелировал с уровнем ИЛ6 ($r=0,5$), IP-10 ($r=0,326$), SDAI, CDAI – с содержанием ММПЗ ($r=0,407$ и $r=0,375$ соответственно) и ИЛ6 ($r=0,479$ и $r=0,339$), СРБ – с концентрацией кальпротектина ($r=0,366$) и ИЛ6 ($r=0,451$). Сыровоточный уровень ИЛ6 достоверно ($p < 0,05$) коррелировал с концентрацией СРБ ($r=0,5$) и YKL-40 ($r=0,37$). В основном выявленные корреляционные связи имели слабый характер. В отношении других биомаркеров корреляционных связей не обнаружено. Кроме того, были выявлены достоверные, нараставшие с течением времени корреляционные связи между индексами активности DAS28 ($r=0,37$), SDAI ($r=0,5$), CDAI ($r=0,48$) и функциональным состоянием по индексу HAQ.

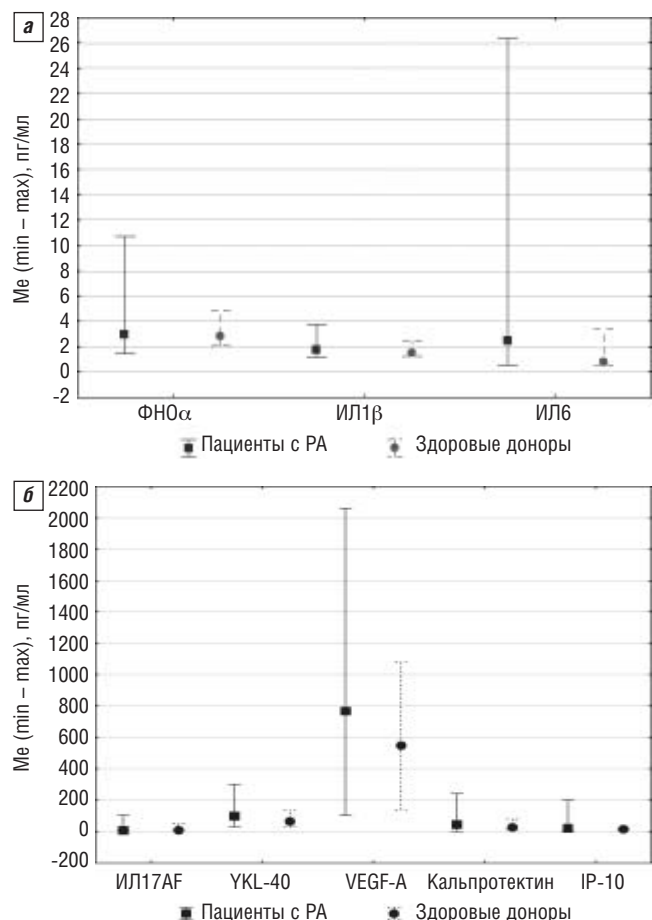


Рис. 1. Попарное сопоставление базальных уровней цитокинов сыровотки крови пациентов с РА и здоровых доноров

С помощью дисперсионного анализа групп по Краскелу–Уоллису было произведено сопоставление исходных концентраций биомаркеров в зависимости от ответа по критериям EULAR. На основании полученных данных был выполнен поиск предикторов эффективности терапии АБЦ. При сравнении исходных уровней биомаркеров у больных с хорошим и удовлетворительным эффектом по критериям EULAR достоверных различий между группами не выявлено. Однако у пациентов, не ответивших на терапию, исходные уровни YKL-40 ($p=0,02$) и ИЛ6 ($p=0,03$) были достоверно выше, чем у ответивших (рис. 3).

Была выявлена тенденция к более выраженному снижению активности заболевания у АЦЦП- и АМЦВ-положительных пациентов. Доля не ответивших на терапию в группе АЦЦП- и АМЦВ-негативных была почти в два раза выше, чем у положительных по данным антителам пациентов (27,2 и 16%; 26,7 и 14,8% соответственно), но достоверности данные различия не достигли (рис. 4).

В то же время к 6 мес наблюдения процент не ответивших на лечение в группе АМЦВ-негативных пациентов

был достоверно выше, чем в группе АМЦВ-положительных (соответственно 20% и 0; $p=0,03$). Группа пациентов с высокой активностью РА по индексу DAS28 к 6-му месяцу наблюдения полностью состояла из АМЦВ-негативных пациентов (рис. 5).

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что негативность по АЦЦП и АМЦВ может служить независимым предиктором неэффективности терапии АБЦ.

Пациенты, положительные и негативные по РФ, не различались ответом на терапию по критериям EULAR. Различий исходного уровня изучавшихся биомаркеров в зависимости от достижения ремиссии по индексам SDAI и CDAI не выявлено.

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность терапии АБЦ у пациентов с РА, сопоставимую с данными РПКИ. АБЦ приводил к снижению активности заболевания независимо от отсутствия или наличия АЦЦП, АМЦВ и РФ. В группе пациентов, негативных по АЦЦП и АМЦВ, регистрировался несколько больший процент не ответивших по критериям EULAR, чем среди больных, положительных по данным показателям, но это различие не достигло степени достоверности. Сходные результаты получены в исследованиях ORA и ACTION. В исследовании ORA (558 больных, включенных для оценки эффективности терапии по критериям EULAR) была показана достоверно более высокая эффективность терапии АБЦ по критериям EULAR у АЦЦП-положительных пациентов (отношение шансов – 1,9; 95% доверительный интервал – 1,2–2,9, $p=0,007$). Наличие АЦЦП являлось независимым предик-

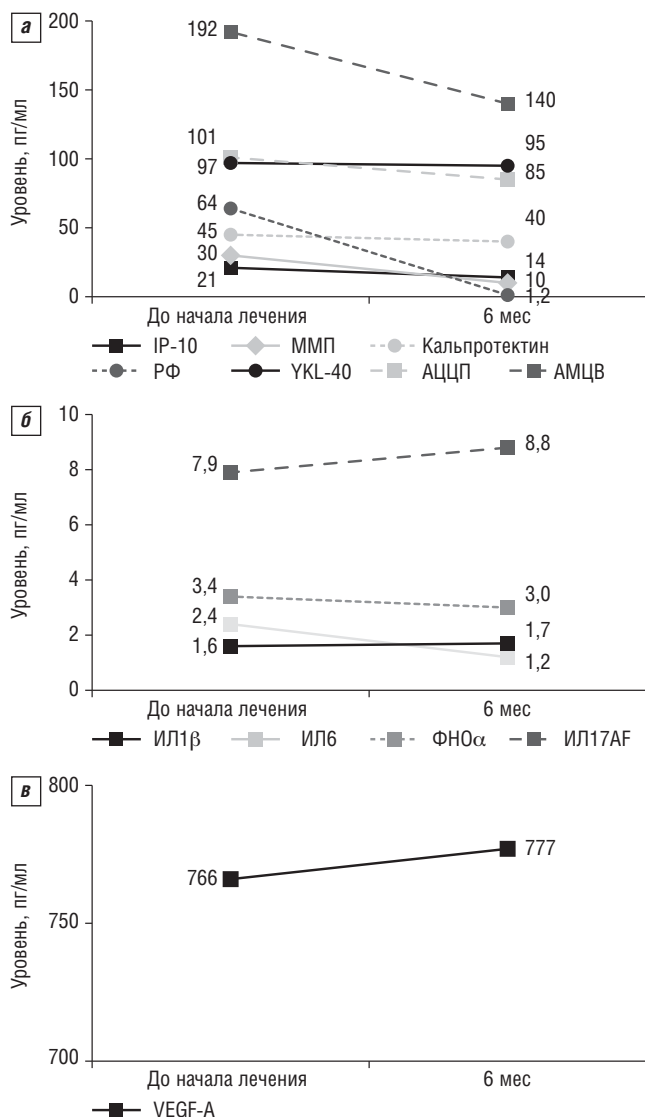


Рис. 2. Динамика уровней биомаркеров на фоне терапии АБЦ

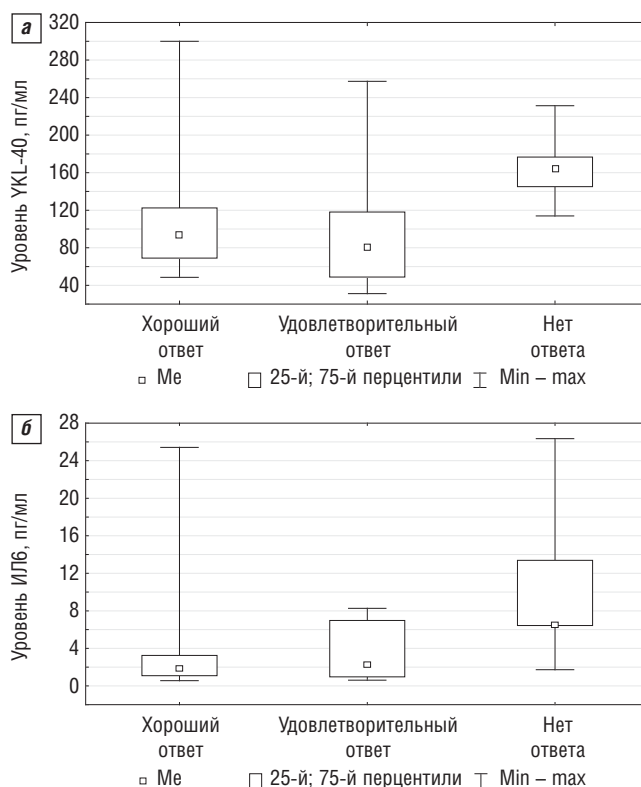


Рис. 3. Зависимость эффекта лечения от YKL-40 (а) и ИЛ6 (б)

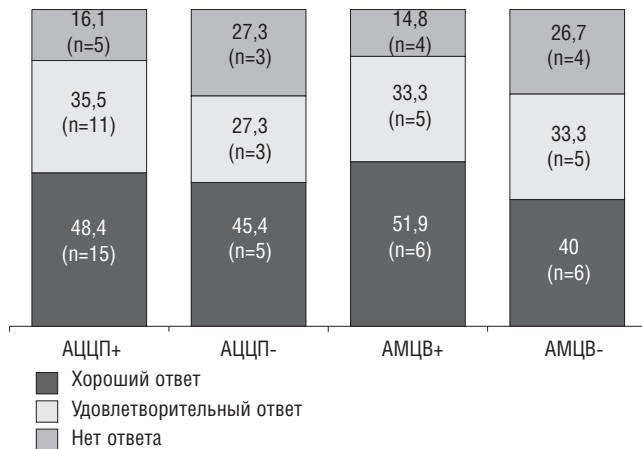


Рис. 4. Зависимость эффекта лечения от позитивности по АЦЦП и АМЦВ, %

ктором ответа на терапию АБЦ. При анализе РФ-позитивных и РФ-негативных пациентов достоверных различий не наблюдалось [21]. Также в исследовании АСТОН (834 больных, включенных в мультивариативный анализ) АЦЦП-позитивность достоверно ассоциировалась с «удержанием эффекта» терапии АБЦ [22]. Механизмы, объясняющие связь ответа на терапию АБЦ с продукцией аутоантител при РА, изучены недостаточно. Поскольку CTLA-4, входящий в структуру АБЦ, тормозит взаимодействие антиген-представляющих и Т-клеток, можно предположить, что АБЦ ингибирует активацию Т-лимфоцитов аутореактивными В-лимфоцитами. Это может привести к большей эффективности терапии у пациентов, для которых вклад антиген-представляющих В-клеток в патогенез РА более значителен [21]. В нашем исследовании мы не обнаружили достоверной связи между наличием АЦЦП и ответом по критериям EULAR, что может быть обусловлено небольшой выборкой пациентов. Однако при оценке числа больных с высокой активностью заболевания по индексу DAS28 к 6-му месяцу наблюдения была выявлена достоверная разница между группами АМЦВ-позитивных и АМЦВ-негативных пациентов. АМЦВ-негативность ассоциировалась с достоверно более высокой активностью по DAS28. Получение более обобщенных выводов в настоящее время невозможно из-за небольшого числа исследованных пациентов, но данная закономерность требует дальнейшего изучения.

Лечение АБЦ приводило к снижению уровней всех исследуемых биомаркеров, которое коррелировало с уменьшением активности РА. Достоверное снижение концентрации ИЛ6, IP-10, ММП3 и РФ отмечалось к 6 мес терапии. Данные литературы по данной проблеме немногочисленны и противоречивы. Так, L. Marti и соавт. [35] выявили снижение уровня ИФН γ с $16,2 \pm 5,9$ до $9,1 \pm 3,8$ пг/мл ($p < 0,05$), в то время как уровень ИЛ6 значительно не изменялся. М. Umetani и соавт. [19] выявили достоверное снижение уровней ФНО α с $87,9 \pm 203,5$ до $17,1 \pm 25,4$ пг/мл ($p < 0,01$) и ИЛ6 с $23,5 \pm 37,5$ до $8,7 \pm 22,8$ пг/мл ($p < 0,05$) к 6-му месяцу терапии АБЦ. М. Murakami и соавт. [36] также показали достоверное снижение уровня ИЛ6 с $24,9 \pm 20,5$ до $11,5 \pm 7,7$ пг/мл ($p < 0,001$), которое ассоциировалось со снижением активности заболевания по индексу DAS28. Наблюдавшееся большинством авторов снижение уров-

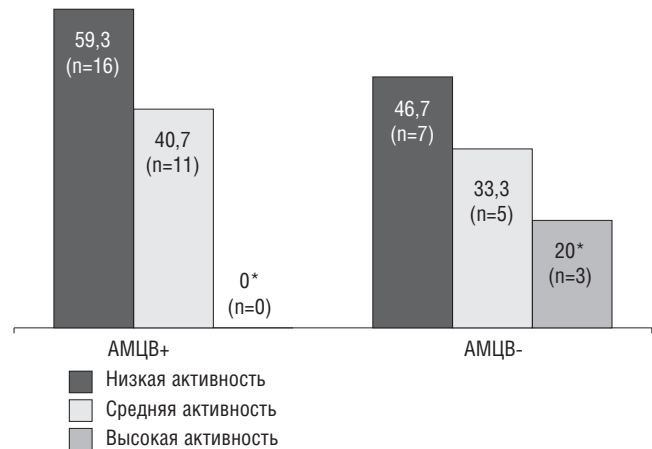


Рис. 5. Активность по индексу DAS28 к 6-му месяцу лечения в зависимости от наличия АМЦВ, %. * $p = 0,03$

ней ИЛ6 и ИФН γ (стимулирующего синтез IP-10) подтверждает преимущественное влияние АБЦ на продукцию цитокинов Th1- и Th2-субтипами Т-хелперов. Имеющиеся различия в результатах исследований могут быть связаны с различной длительностью наблюдения, небольшим числом и неоднородностью выборки пациентов.

При изучении возможности прогнозирования эффективности терапии было показано, что достоверно более высокий уровень ИЛ6 и YKL-40 до начала лечения ассоциировался с худшим ответом на АБЦ к 6-му месяцу наблюдения. Таким образом, исходно высокие концентрации ИЛ6 и YKL-40 могут служить предикторами недостаточной эффективности АБЦ. В доступных литературных источниках мы не смогли найти публикаций, посвященных изучению роли этих факторов.

Полученные результаты позволяют выделить субтип пациентов с РА, у которых чаще отмечается неэффективность терапии АБЦ. Характеристиками данного субтипа могут служить исходно высокие уровни ИЛ6 и YKL-40, а также отсутствие в крови АМЦВ.

Заключение

Результаты нашего исследования подтвердили значительное влияние АБЦ на биологическую активность Th1- и Th2-подтипов лимфоцитов, которое в большей степени выражено в группе АЦЦП- и АМЦВ-позитивных пациентов. Отсутствие АМЦВ, исходно высокие концентрации ИЛ6 и YKL-40 могут служить предикторами недостаточной эффективности терапии АБЦ. Однако небольшое число пациентов и короткий срок наблюдения не позволяют сделать более глубокие выводы; поэтому требуется дальнейшее изучение данного вопроса.

Прозрачность исследования

Исследователями был получен грант от компании ООО «Бристол-Майерс Сквибб». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Иммунопатология ревматоидного артрита. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 19-21 [Aleksandrova EN, Nasonov EL. Immunopathology of rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 19-21].
- Alex P, Szodoray P, Knowlton N, et al. Multiplex serum cytokine monitoring as a prognostic tool in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Jul-Aug;25(4):584-92.
- Новиков АА. Многопараметрический анализ лабораторных биомаркеров в диагностике ревматоидного артрита. Дисс. ... докт. биол. наук. Москва; 2014. С. 6-14 [Novikov AA. *Mnogoparametricheskii analiz laboratornih biomarkerov v diagnostike revmatoidnogo artrita*. Diss. ... dokt. biol. nauk [Multiparameter analysis of laboratory biomarkers in the diagnosis of rheumatoid arthritis]. Moscow; 2014. P. 6-14].
- Umehura M, Isozaki T, Ishii S, et al. Reduction of Serum ADAM17 Level Accompanied with Decreased Cytokines after Abatacept Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Biomed Sci*. 2014 Dec;10(4):229-35.
- Насонов ЕЛ. Абатацепт. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 221 [Nasonov EL. Abatacept. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 221].
- Korhonen R, Moilanen E. Abatacept, a novel CD80/86-CD28 T cell co-stimulation modulator, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009 Apr;104(4):276-84. doi: 10.1111/j.1742-7843.2009.00375.x
- Moreland LW, Alten R, van den Bosch F, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum*. 2002 Jun;46(6):1470-9. doi: 10.1002/art.10294
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Results of a two-year follow up study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr; 58(4):953-63. doi: 10.1002/art.23397
- Schiff M, Keiserman M, Coddling C, et al. Clinical response and tolerability to abatacept in patients with rheumatoid arthritis previously treated with infliximab or abatacept: open-label extension of the ATTEST Study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):2003-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200316
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. *N Engl J Med*. 2005;353:1114-23. doi: 10.1056/NEJMoa050524
- Weinblatt M, Combe B, Covicucci A, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2807-16. doi: 10.1002/art.22070
- Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov;68(11):1708-14. doi: 10.1136/ard.2008.099218
- Wells AF, Westhovens R, Reed DM, et al. Abatacept plus methotrexate provides incremental clinical benefits versus methotrexate alone in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis who achieve radiographic nonprogression. *J Rheumatol*. 2011 Nov;38(11):2362-8. doi: 10.3899/jrheum.110054
- Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):510-6. doi: 10.1136/ard.2009.119016
- Nüßlein HG, Alten R, Galeazzi M, et al. Real-world effectiveness of abatacept for rheumatoid arthritis treatment in European and Canadian populations: a 6-month interim analysis of the 2-year, observational, prospective ACTION study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Jan 11;15:14. doi: 10.1186/1471-2474-15-14
- Лукина ГВ, Сигидин ЯА, Мазуров ВИ и др. Предварительные результаты применения абатацепта в клинической практике. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 386-387 [Lukina GV, Sigidin IA, Mazurov VI, et al. Preliminary results of abatacept treatment in routine practice. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 386-387].
- Борисова МА, Лукина ГВ, Сигидин ЯА и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности абатацепта у пациентов с разной длительностью ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):667-73 [Borisova MA, Lukina GV, Sigidin YaA, et al. Comparative evaluation of the efficacy and safety of abatacept in patients with different duration of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):667-73 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2016-667-673
- Weisman M, Durez P, Hallegua D, et al. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2162-6.
- Umehura M, Isozaki T, Ishii S, et al. Reduction of serum ADAM17 level accompanied with decreased cytokines after abatacept therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Biomed Sci: IJBS*. 2014;10(4):229-35.
- Pieper J, Herrath J, Raghavan S, et al. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients. *BMC Immunol*. 2013;14:34. doi: 10.1186/1471-2172-14-34
- Gottenberg JE, Ravaud P. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1815-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201109
- Nüßlein HG, Alten R, Galeazzi M, et al. Prognostic factors for abatacept retention in patients who received at least one prior biologic agent: an interim analysis from the observational, prospective ACTION study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:176. doi: 10.1186/s12891-015-0636-9
- Kubo S, Nakayama S, Nakano K, et al. Comparison of the efficacies of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis by propensity score matching. *Ann Rheum Dis*. 2015;0:1-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207784
- Hanaoka R, Kasama T, Muramatsu M, et al. A novel mechanism for the regulation of IFN- γ inducible protein-10 expression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2003;5:R74-R81. doi: 10.1186/ar616
- Ichikawa T, Kageyama T, Kobayashi H, et al. Etanercept treatment reduces the serum levels of interleukin-15 and interferon-gamma inducible protein-10 in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2010;30:725-30. doi: 10.1007/s00296-009-1356-y
- Kageyama Y, Torikai E, Nagano A. Anti-tumor necrosis factor- α antibody treatment reduces serum CXCL16 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2007;27:467-72. doi: 10.1007/s00296-006-0241-1

27. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Значение показателей цитокинового профиля при оценке эффективности терапии моноклональными антителами к рецепторам интерлейкина-6 при ревматоидном артрите. *Клиническая медицина*. 2014;92(1):28-34 [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. The importance of cytokine profile characteristics for evaluating the therapeutic effectiveness of monoclonal antibodies against IL-6 receptors in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;92(1):28-34 (In Russ.)].
28. Johansen JS, Stoltenberg M, Hansen M, et al. Serum YKL-40 concentrations in patients with rheumatoid arthritis: relation to disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(7):618-26. doi: 10.1093/rheumatology/38.7.618
29. Matsumoto T, Tsurumoto T. Serum YKL-40 levels in rheumatoid arthritis: Correlations between clinical and laboratory parameters. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(6):655-60.
30. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-81. doi: 10.1002/art.27584
31. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:44-8. doi: 10.1002/art.1780380107
32. Aletaha D, Nell V, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):796-806. doi: 10.1186/ar1740
33. Pincus T, Swearingen C, Wolfe F. Toward a multi-dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) – assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient-friendly health assessment questionnaire format. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2220-30. doi: 10.1002/1529-0131(199910)42:10<2220::AID-ANR26>3.0.CO;2-5
34. Fransen J, Stucki G, van Reil PLCM. Rheumatoid arthritis measures. *Arthritis Rheum*. 2003;49:214-24. doi: 10.1002/art.11407
35. Marti L, Golmia R. Alterations in cytokine profile and dendritic cells subsets in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients before and after biologic therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Sep;1173:334-42. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04740.x
36. Murakami M, Matsutani T, Sekiguchi M, et al. SAT0121 Changes in cytokine profiles in rheumatoid arthritis patients during abatacept treatment. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:A622. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1847

Клиническое значение N-концевого фрагмента натрийуретического пептида у пациентов с системной красной волчанкой, не получающих патогенетическую терапию

Панафидина Т.А., Сохова М.А., Попкова Т.В.,
Новикова Д.С., Александрова Е.Н., Корсакова Ю.О., Волков А.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
111522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 111522

Контакты: Татьяна Александровна Панафидина;
panafidina@inbox.ru

Contact:
Tatiana Panafidina;
panafidina@inbox.ru

Поступила 10.05.17

Цель — определить уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа (N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor, NT-proBNP) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) до назначения иммуносупрессивной терапии, его возможную ассоциацию с иммуновоспалительными маркерами, традиционными факторами риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и показателями трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ).

Материал и методы. Включено 28 пациентов с СКВ (соответствующей критериям ACR 1997 г.), в том числе 23 (82%) женщины, медиана возраста — 28,5 [25,0; 32,0] года, без клинических признаков ССЗ и не получавших иммуносупрессивную терапию. Контрольную группу составили 27 здоровых доноров, сопоставимых с больными по возрасту и полу. Активность болезни оценивали по SLEDAI-2K, необратимые повреждения — по SLICC. Медиана длительности СКВ составила 21,0 [5,0; 60,0] мес, SLEDAI-2K — 11 [8; 19], SLICC/DI — 0 [0; 0] баллов. Определяли концентрацию С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ6) и фактора некроза опухоли α (ФНО α), проводили ЭхоКГ и оценку ТФР. Концентрацию NT-proBNP определяли в сыворотке крови методом электрохемилюминесценции (Roche Diagnostics, Швейцария). Нормальный диапазон уровня NT-proBNP составлял $\leq 125,0$ пг/мл.

Результаты и обсуждение. Больные СКВ имели повышенный уровень NT-proBNP по сравнению с контролем: соответственно 160,7 [88,6; 335,4] и 55,2 [36,6; 70,3] пг/мл ($p < 0,001$). Концентрация NT-proBNP $> 125,0$ пг/мл обнаружена у 18 (64%) больных СКВ. Пациенты были разделены на две группы: в первой концентрация NT-proBNP была $> 125,0$ пг/мл ($n = 18$; 64%), во второй — не превышала этот уровень ($n = 10$; 36%). Пациенты первой группы имели повышенные значения антител к кардиолипину (АКЛ) IgG ($p < 0,01$), креатинина ($p < 0,05$), конечного систолического размера (КСР) левого желудочка (ЛЖ; $p < 0,05$), снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ ($p < 0,01$), скорости клубочковой фильтрации (СКФ; $p < 0,05$), концентрации антител к Ro-антигену ($p < 0,05$), в сравнении с пациентами второй группы. У всех пациентов с диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ (ДДЛЖ) ($n = 5$; 18%) уровень NT-proBNP значительно превышал нормальные значения, его медиана составила 799,2 [276,6; 1777,0] пг/мл, но статистически значимого различия в частоте ДДЛЖ между группами не выявлено ($p = 0,066$). У пациентов с СКВ уровень NT-proBNP положительно коррелировал с концентрацией креатинина ($r = 0,480$; $p < 0,01$), мочевой кислоты ($r = 0,427$; $p < 0,05$), АКЛ IgG ($r = 0,710$; $p < 0,001$), антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК; $r = 0,395$; $p < 0,05$), антинуклеарных антител (АНА; $r = 0,256$; $p < 0,05$), показателями КСР ЛЖ ($r = 0,442$; $p < 0,05$), систолического давления в легочной артерии (СДЛА; $r = 0,486$; $p < 0,05$), отрицательно — с уровнем гемоглобина ($r = -0,493$; $p < 0,01$), С4-компонента комплемента ($r = -0,475$; $p < 0,05$), СКФ ($r = -0,558$; $p < 0,01$) и ФВ ($r = -0,505$; $p < 0,01$). Ассоциации уровня NT-proBNP с клиническими проявлениями СКВ (поражением кожи, слизистых оболочек, почек, нервной системы, артритом, серозитом, гематологическими нарушениями), а также с маркерами воспаления (СРБ, ИЛ6, ФНО α) не выявлено.

Выводы. Концентрация NT-proBNP у пациентов с СКВ была значительно выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$), более 60% «нелеченых» больных СКВ имели повышенную концентрацию NT-proBNP ($> 125,0$ пг/мл). Повышенный уровень NT-proBNP ассоциирован с иммунологическими показателями активности СКВ (увеличением содержания АКЛ IgG, анти-дсДНК, АНА, гипокомплементемией по С4-компоненту), маркерами, отражающими ухудшение функции почек и миокарда. Связи уровня NT-proBNP с клиническими проявлениями СКВ, маркерами воспаления (СРБ, ИЛ6, ФНО α) и ТФР не обнаружено.

Ключевые слова: N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа; системная красная волчанка; поражение миокарда; традиционные факторы риска.

Для ссылки: Панафидина ТА, Сохова МА, Попкова ТВ и др. Клиническое значение N-концевого фрагмента натрийуретического пептида у пациентов с системной красной волчанкой, не получающих патогенетическую терапию. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):376–381.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF N-TERMINAL FRAGMENT OF NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WHO DO NOT RECEIVE PATHOGENETIC THERAPY

Panafidina T.A., Sokhova M.A., Popkova T.V., Novikova D.S., Aleksandrova E.N., Korsakova Yu.O., Volkov A.V.

Objective: to determine the level of the N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor (NT-proBNP) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) prior to immunosuppressive therapy and its possible association with inflammatory markers, traditional risk factors (TRFs) for cardiovascular diseases (CVD), and transthoracic echocardiographic (EchoCG) parameters.

Subjects and methods. The investigation enrolled 28 SLE patients fulfilled the 1997 ACR criteria, including 23 (82%) women (median age, 28.5 [25.0; 32.0] years), who had no clinical signs of CVD and received no immunosuppressive therapy. A control group consisted of 27 age- and sex-matched healthy donors. Disease activity was assessed by SLEDAI-2K; irreversible damages were measured using SLICC. The median duration of SLE was 21.0 [5.0; 60.0]

months, the scores of SLEDAI-2K and SLICC/DI were 11 [8; 19] and 0 [0; 0], respectively. The investigators estimated the concentration of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α), carried out EchoCG, and assessed TRFs. The serum concentration of NT-proBNP was determined by electrochemiluminescence (Roche Diagnostics, Switzerland). The normal range for NT-proBNP was ≤ 125.0 pg/ml.

Results and discussion. The patients with SLE had elevated levels of NT-proBNP compared with the controls: 160.7 [88.6; 335.4] and 55.2 [36.6; 70.3] pg/ml, respectively ($p < 0.001$). The patients were divided into two groups: 1) 18 (64%) patients had a NT-proBNP concentration of > 125.0 pg/ml; 2) 10 (36%) patients had no more than this level. As compared with Group 2, Group 1 had the elevated values of IgG anti-cardiolipin (aCL) antibodies ($p < 0.01$), creatinine ($p < 0.05$), left ventricular (LV) end-systolic dimension (ESD) ($p < 0.05$) and decreases in LV ejection fraction (EF) ($p < 0.01$), glomerular filtration rate (GFR) ($p < 0.05$), and concentration of anti-Ro antibodies ($p < 0.05$). In all the patients ($n = 5$ (18%)) with LV diastolic dysfunction (DD), the NT-proBNP level was much higher than normal; its median was 799.2 [276.6; 1777.0] pg/ml, but no statistically significant differences were found in the frequency of LV DD between the groups ($p = 0.066$). In the patients with SLE, the NT-proBNP level correlated positively with that of creatinine ($r = 0.480$; $p < 0.01$), uric acid ($r = 0.427$; $p < 0.05$), IgG aCL ($r = 0.710$; $p < 0.001$), anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA) antibodies ($r = 0.395$; $p < 0.05$), antinuclear antibodies (ANA) ($r = 0.256$; $p < 0.05$), LV ESD ($r = 0.442$; $p < 0.05$), pulmonary artery systolic pressure ($r = 0.486$; $p < 0.05$) and negatively with hemoglobin level ($r = -0.493$; $p < 0.01$), C4 complement component ($r = -0.475$; $p < 0.05$), GFR ($r = -0.58$; $p < 0.01$), and EF ($r = -0.505$; $p < 0.01$). The level of NT-proBNP was ascertained to be unassociated with the clinical manifestations of SLE (skin, mucosae, kidneys, nervous system damage, as well as arthritis, serositis, and hematological disorders) and markers of inflammation (CRP, IL-6, TNF- α).

Conclusion. The NT-proBNP concentration in the patients with SLE was significantly higher than in the control group ($p < 0.001$), more than 60% of the untreated SLE patients had elevated NT-proBNP values (> 125.0 pg/ml). The higher level of NT-proBNP is associated with the immunological parameters of SLE activity (elevated values of IgG aCL, anti-dsDNA, and ANA as well as C4 hypocomplementemia) and with the markers that reflect deterioration in renal and myocardial functions. There was no relationship of NT-proBNP levels to the clinical manifestations of SLE and the markers of inflammation (CRP, IL-6, and TNF- α) and TRFs.

Key words: N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor; systemic lupus erythematosus; myocardial damage; traditional risk factors.

For reference: Panafidina TA, Sokhova MA, Popkova TV, et al. Clinical significance of N-terminal fragment of natriuretic peptide in patients with systemic lupus erythematosus who do not receive pathogenetic therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):376–381 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-376-381>

Определение концентрации в плазме крови натрийуретических пептидов (НП) в качестве лабораторного маркера сердечной недостаточности (СН), особенно на ранней стадии этой патологии, было расценено клиницистами как прорыв в кардиологии. НП являются антагонистами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышают натрийурез и диурез, вызывают у больного вазодилатацию, снижают пред- и постнагрузку на сердце, артериальное давление, подавляют синтез и высвобождение эндотелина, тормозят рост гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов, ингибируют пролиферацию кардиальных фибробластов [1–3]

В ходе многочисленных исследований нейрогормонов этого семейства было показано, что наибольшую клиническую значимость в качестве биомаркера СН представляет мозговой НП В-типа (brain natriuretic peptide, BNP) [4]. BNP синтезируется в кардиальных миоцитах и фибробластах как препрогормон в ответ на увеличение напряжения стенок желудочков сердца, повышение внутрисердечного объема и давления. Другим источником может являться интима коронарных артерий под воздействием ишемии [5, 6]. Препрогормон BNP после отщепления лидерного пептида поступает в секреторные гранулы в виде предшественника BNP – прогормона (proBNP), содержащего 108 аминокислотных остатков. При его протеолитическом расщеплении образуется собственно нейрогормон BNP, состоящий из 32 аминокислот, и 76-членный N-концевой фрагмент (N-terminal fragment) молекулы proBNP (NT-proBNP), гормональная активность у которого не обнаружена [7]. В настоящее время определение BNP и NT-proBNP используют для скрининга хронической СН, оценки ее тяжести и прогноза, а также мониторинга эффективности проводимой терапии. Кроме того, BNP/NT-proBNP являются независимыми факторами риска не только СН, но и фибрилляции предсердий, инсульта/транзиторной ишемической атаки, смерти в общей популяции даже

при введении поправки на традиционные факторы риска (ТФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8, 9].

У пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) риск сердечно-сосудистых осложнений в 5–10 раз выше, чем в общей популяции [10–12]. По данным проспективного исследования, включавшего 45 млн человек, риск развития СН у пациентов с СКВ практически в 5 раз выше, чем в общей популяции; особенно катастрофическое нарастание выявлено в молодом возрасте: у пациентов мужского пола 20–24 лет риск СН превышен в 65 раз, у женщин – в 49,5 раза [13].

Существуют единичные работы, посвященные изучению концентрации BNP/NT-proBNP при аутоиммунных воспалительных заболеваниях; в частности, при СКВ уровень этого биомаркера определялся только у больных, получающих патогенетическую терапию [14–16]. Целью нашего исследования было оценить концентрацию NT-proBNP у пациентов с СКВ до назначения иммуносупрессивной терапии, его возможную ассоциацию с иммуновоспалительными маркерами, ТФР и показателями трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ).

Материал и методы

В исследование включено 28 пациентов с СКВ (23 женщины и 5 мужчин) в возрасте 28,5 [25,0; 32,0] года (медиана [25-й; 75-й перцентили]), не получавших на момент включения глюкокортикоиды (ГК) или другие иммуносупрессивные препараты и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), 5 (18%) из них принимали только гидроксихлорохин в дозе 200 мг/сут. Это были как впервые заболевшие СКВ пациенты, так и длительно болеющие, но отменившие назначенную ранее терапию. Все больные соответствовали диагностическим критериям СКВ Американской коллегии ревматологов (ACR) 1997 г. [17, 18] и критериям Systemic Lupus

International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR 2012 г. [19], наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом. Критерии исключения: возраст моложе 18 лет или старше 65 лет, наличие тяжелой сопутствующей патологии (ишемическая болезнь сердца — ИБС, инфаркт миокарда, вмешательство на коронарных артериях, СН, инфекции, злокачественные новообразования) или беременности, участие в клинических испытаниях.

Больным проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность СКВ определяли по классификации В.А. Насоновой [20, 21] и с помощью индекса Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K (SLEDAI-2K) [22]. Для оценки необратимых изменений применяли индекс Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index (SLICC/DI) [23]. Общая клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Среди них преобладали женщины (82%), с длительностью СКВ <2 лет, высокой активностью болезни (медиана SLEDAI-2K 11 [8; 19] баллов). Основными клиническими проявлениями СКВ были гематологические нарушения (61%), поражение почек (57%), суставов (54%) и кожи (50%). Все пациенты имели иммунологические нарушения: антинуклеарный фактор (АНФ) выявлен у 100%, антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) — у 79% больных СКВ. Сопутствующий антифосфолипидный синдром (АФС) [24] выявлен у одного пациента (4%).

Контрольную группу составили 27 сотрудников ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, сопоставимых по возрасту (30,0 [23,0; 49,0] года) и полу (89% женщин), не име-

ющих кардиологических, ревматических, онкологических и инфекционных заболеваний.

Все пациенты осмотрены кардиологом, проводилась оценка ТФР (артериальная гипертензия — АГ, дислипидемия, курение, избыточная масса тела, сахарный диабет — СД, отягощенная наследственность по ССЗ, менопауза, гиподинамия), выполнена трансторакальная ЭхоКГ, по показаниям — суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления (АД).

Концентрацию NT-proBNP определяли в сыворотке крови методом электрохемилюминесценции на анализаторе Cobas e 411 с использованием тест-системы Elecsys proBNP II (Roche Diagnostics, Швейцария). Нормальный диапазон уровня NT-proBNP составляет ≤125,0 пг/мл согласно инструкции фирмы-изготовителя и рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической СН [25]. Концентрацию интерлейкина 6 (ИЛ6) и фактора некроза опухоли α (ФНОα) определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием тест-систем Human IL-6 Platinum ELISA и Human TNF-α High Sensitivity ELISA соответственно (Bender MedSystems GmbH, Австрия).

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Переменные представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий между двумя несвязанными группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, между тремя — Краскела–Уоллиса. Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Качественные показатели в двух несвязанных группах сравнивались в таблице сопряженности 2×2 с помощью теста χ^2 , при количестве наблюдений <5 применялся точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости принимался как $p < 0,05$ [26].

Таблица 1 Клиническая характеристика больных СКВ, включенных в исследование (n=28)

Показатель	Значение
Пол, мужчины/женщины, n	5/23
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28,5 [25,0; 32,0]
Длительность болезни, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,0 [5,0; 60,0]
Проявления СКВ, n (%):	
поражение кожи	14 (50)
язвы слизистых оболочек	5 (18)
артрит	15 (54)
серозит	8 (29)
нефрит	16 (57)
нейропсихические нарушения	4 (14)
гематологические нарушения	17 (61)
Иммунологические нарушения, n (%):	28 (100)
повышение уровня АНФ	28 (100)
анти-дсДНК	22 (79)
антитела к Sm-антигену	10 (36)
антифосфолипидные антитела	8 (29)
гипокомплементемия	16 (57)
Активность СКВ по В.А. Насоновой, I/II/III, n (%)	2 (7)/8 (29)/18 (64)
SLEDAI-2K, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [8; 19]
SLICC/DI, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 0]
Сопутствующий АФС, n (%)	1 (4)

Примечание. Ме — медиана.

Результаты

Концентрация NT-proBNP у пациентов с СКВ была значительно выше, чем в группе контроля: 160,7 [88,6; 335,4] и 55,2 [36,6; 70,3] пг/мл соответственно, $p < 0,001$. Повышенный уровень NT-proBNP (>125,0 пг/мл) обнаружен у 18 (64%) больных СКВ.

Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка (ДДЛЖ) выявлена у 5 (18%) пациентов. Медиана фракции выброса (ФВ) ЛЖ составила 64,0 [60,0; 70,0]%, конечного систолического размера (КСР) ЛЖ — 30,5 [27,0; 32,0] мм, конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ — 48,0 [47,0; 51,0] мм, систолического давления в легочной артерии (СДЛА) — 23,0 [20,0; 31,0] мм рт. ст.

Пациенты были разделены на две группы: в первой концентрация NT-proBNP была >125,0 пг/мл (n=18; 64%), во второй — не превышала этот уровень (n=10; 36%). В каждой группе оценивались клинические и лабораторные показатели СКВ, частота ТФР, концентрация маркеров воспаления (СРБ, ИЛ6, ФНОα; табл. 2).

Пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, не различались по частоте ТФР, клинических проявлений СКВ, длительности СКВ, значению SLICC/DI.

Больные СКВ с концентрацией NT-proBNP >125,0 пг/мл имели более высокий уровень АКЛ IgG,

Таблица 2 Клинико-лабораторный профиль «нелеченых» больных СКВ в зависимости от уровня NT-proBNP (n=28)

Показатель	Концентрация NT-proBNP		p
	≤125,0 пг/мл, n=10 (36%)	>125,0 пг/мл, n=18 (64%)	
АКЛ IgG, GPL, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,4 [1,1; 1,6]	9,4 [1,9; 50,1]	<0,01
Антитела к Ro-антигену, Ед/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	110,1 [4,0; 200,0]	0,2 [0,1; 143,9]	<0,05
Креатинин, мкмоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	57,7 [46,0; 70,0]	73,0 [62,0; 95,3]	<0,05
СКФ, мл/мин, Me [25-й; 75-й перцентили]	122,4 [97,0; 136,0]	80,6 [64,1; 126,7]	<0,05
ФВ, %, Me [25-й; 75-й перцентили]	70,0 [68,0; 72,0]	62,0 [59,0; 66,0]	<0,01
КСР ЛЖ, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	27,0 [26,0; 30,0]	31,0 [30,0; 35,0]	<0,05
ДДЛЖ, n (%)	0	5 (28)	0,066

Примечание. АКЛ – антитела к кардиолипину, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

креатинина, КСР ЛЖ, и более низкие значения ФВ ЛЖ, СКФ, концентрации антител к Ro-антигену, чем пациенты 2-й группы. Обращает на себя внимание тот факт, что ДДЛЖ встречалась только у пациентов с концентрацией NT-proBNP >125,0 пг/мл, но статистически значимого различия между группами не выявлено ($p=0,066$). Медиана концентрации NT-proBNP у 5 пациентов с выявленной ДДЛЖ значительно превышала нормальные значения и составила 799,2 [276,6; 1777,0] пг/мл.

У пациентов с СКВ уровень NT-proBNP положительно коррелировал с концентрацией креатинина ($r=0,480$; $p<0,01$), мочевой кислоты ($r=0,427$; $p<0,05$), АКЛ IgG ($r=0,710$; $p<0,001$), анти-дсДНК ($r=0,395$; $p<0,05$), антинуклеарных антител (АНА; $r=0,256$; $p<0,05$), показателями КСР ЛЖ ($r=0,442$; $p<0,05$), СДЛА ($r=0,486$; $p<0,05$), отрицательно – с уровнем гемоглобина ($r=-0,493$; $p<0,01$), С4 компонента комплемента ($r=-0,475$; $p<0,05$), СКФ ($r=-0,558$; $p<0,01$) и ФВ ЛЖ ($r=-0,505$; $p<0,01$).

Учитывая выявленные ассоциации повышенного уровня NT-proBNP с признаками ухудшения функции почек (увеличением содержания креатинина, гиперурикемией, снижением СКФ), сравнивались концентрации этого биомаркера у пациентов с нефритом ($n=16$; 57%) – протеинурия >0,5 г/сут или гематурия ≥5 в поле зрения или цилиндрурия ≥5 в поле зрения и без нефрита ($n=12$; 43%). Различий в концентрации NT-proBNP у пациентов с люпус-нефритом и без него обнаружено не было ($p>0,05$).

Ассоциации уровня NT-proBNP с другими клиническими проявлениями СКВ (поражением кожи, слизистых оболочек, нервной системы, артритом, серозитом, гематологическими нарушениями), а также с маркерами воспаления (СРБ, ИЛ6, ФНОα) не выявлено.

Высокой и умеренной активности СКВ соответствовали значения SLEDAI-2K ≥8 баллов ($n=21$; 75%); значение SLEDAI-2K <8 баллов ($n=7$; 25%) принималось как низкая активность болезни. С нарастанием активности СКВ повышения концентрации NT-proBNP не выявлено ($p>0,05$).

Обсуждение

Результаты нашего исследования впервые демонстрируют превышение нормальных значений NT-proBNP у «нелеченых» пациентов с СКВ при отсутствии клинических признаков СН. Повышенная концентрация NT-proBNP ассоциировалась с иммунологическими пока-

зателями активности СКВ (повышением уровня АКЛ IgG, анти-дсДНК, АНА, гипоккомплементемией по С4-компоненту), маркерами, отражающими нарушение функции почек (увеличение содержания креатинина, мочевой кислоты, снижение СКФ), в то же время ассоциации уровня NT-proBNP с какими-либо клиническими проявлениями СКВ и ТФР не выявлено. Отрицательная корреляция значений NT-proBNP с ФВ ЛЖ и его положительная корреляция с КСР ЛЖ и СДЛА частично согласуется с данными D. Goldenberg и соавт. [14]. Выявленные ассоциации повышенного уровня NT-proBNP с изменением показателей трансторакальной ЭхоКГ, а также ДДЛЖ отражают патогенетические механизмы повышения исследуемого биомаркера.

Опираясь на немногочисленные данные, посвященные изучению NT-proBNP у пациентов с СКВ, исследователи предполагают, что его высокий уровень ассоциирован, прежде всего, с миокардиальной дисфункцией, но не с поражением сосудов, в том числе и атеросклеротическим, или маркерами воспаления. Так, в исследование C.P. Chung и соавт. [15] было включено 113 пациентов с СКВ (92% – женщины, медиана возраста – 40 лет, длительности СКВ – 8 лет, SLEDAI – 4 балла) и 80 человек контрольной группы, не имевших ИМ, вмешательств на коронарных артериях и признаков СН. Помимо рутинных методов обследования, проводились компьютерная томография органов грудной клетки с определением кальция в коронарных артериях (кальциевый индекс высчитывался по методике Агатстона [27]), определение ригидности артериальной стенки, измерение концентрации маркеров воспаления (СРБ, ФНОα, ИЛ6). Как и в нашем исследовании, пациенты имели повышенный уровень NT-proBNP по сравнению с контрольной группой, у больных СКВ не выявлено ассоциации данного показателя с ТФР, маркерами воспаления (увеличением СОЭ, уровней СРБ, ФНОα, ИЛ6), коронарным атеросклерозом, определенным по кальциевому индексу Агатстона, с повышением ригидности артерий. Среди показателей, характеризующих активность и тяжесть СКВ, концентрация NT-proBNP коррелировала с значением SLICC/DI, длительностью СКВ, но не с активностью болезни по SLEDAI. Отсутствие корреляции уровня исследуемого пептида с атеросклерозом, ригидностью сосудистой стенки, маркерами воспаления и показателями активности СКВ позволило исследователям предположить, что высокая концентрация NT-proBNP у пациентов с СКВ может быть связана с субклинической миокардиальной дисфункцией.

В проспективном наблюдении за 124 пациентами с СКВ (95% — женщины, медиана возраста — 43,4 года) D. Goldenberg и соавт. [14] оценивали возможную ассоциацию уровня NT-proBNP с ТФР, показателями активности СКВ, атеросклеротического поражения сонных артерий (наличие атеросклеротических бляшек — АТБ), ригидности артериальной стенки, функции миокарда (масса миокарда ЛЖ, ФВ ЛЖ, размер ЛП по данным трансторакальной ЭхоКГ). Концентрация NT-proBNP была выше у больных СКВ, положительно коррелировала с содержанием креатинина, значением SLICC/DI, отрицательно — с индексом массы тела и ФВ ЛЖ. Ассоциации с наличием АТБ и повышением ригидности артерий не обнаружено. Авторы также предполагают, что высокий уровень NT-proBNP у пациентов с СКВ является маркером дисфункции миокарда ЛЖ, а не поражения сосудов или воспалительной активности.

О. Karadag и соавт. [16] продемонстрировали повышенное значение BNP у пациенток с СКВ (n=59) в сравнении с 33 здоровыми женщинами. Критериями исключения являлись ССЗ, СД, АГ и любые воспалительные заболевания. Обе группы не различались по возрасту, уровню АД, глюкозы, креатинина, липидному профилю, частоте курения. В данном исследовании оценивалась ассоциация BNP с различными показателями трансторакальной ЭхоКГ. ДДЛЖ чаще выявлялась у больных СКВ, чем в контроле, уровень BNP положительно коррелировал с диаметром ЛП, корреляции с другими показателями ЭхоКГ, как и с СОЭ, СРБ, SLEDAI, суммарной дозой ГК, обнаружено не было. Вывод исследователей: несмотря на отсутствие клинических проявлений ИБС у пациентов с СКВ, уровень BNP может рефлекторно повышаться в ответ на субклиническую ишемию кардиомиоцитов.

СКВ является независимым фактором риска СН наряду с АГ, поражением клапанов сердца и ИБС [13]. В отличие от других исследований, в нашей когорте больных повышенная концентрация NT-proBNP ассоциировалась

с наличием иммунологических показателей активности СКВ (повышением уровней АКЛ IgG, анти-дсДНК, АНА, гипокомплементемией по C4-компоненту) и маркеров нарушения функции почек. Это расхождение может быть обусловлено отсутствием патогенетической терапии. Возможно, при СКВ имеет место аутоиммунное поражение собственно кардиомиоцитов и/или опосредованное снижение функции миокарда, обусловленное поражением почек. Подтвердить или опровергнуть миокардит возможно было только при гистологическом исследовании, биопсия миокарда обследуемых пациентов с СКВ не проводилась.

Таким образом, мы предполагаем, что повышенная концентрация NT-proBNP, наблюдавшаяся более чем у 60% пациентов с СКВ в отсутствие патогенетической терапии и признаков СН, может быть обусловлена субклинической дисфункцией миокарда (о чем свидетельствует значимое повышение уровня NT-proBNP при ДДЛЖ), вызванной аутоиммунным поражением при СКВ. Полученные нами результаты позволяют рекомендовать тщательный кардиологический мониторинг за больными СКВ с проведением ЭхоКГ и определением концентрации NT-proBNP до и после назначения патогенетической терапии. Такой контроль может обеспечить существенное повышение качества медицинской помощи данной категории больных в практическом здравоохранении.

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

- Сальников АС, Рукавишников МЮ, Сорокина НН, Офицеров ВИ. Пептид NT-proBNP — маркер сердечно-сосудистой патологии. Новый набор реагентов «NTproBNP — ИФА — Бест». Новости «Вектор-Бест». Информационный бюллетень. 2011;1(59):2-11 [Sal'nikov AS, Rukavishnikov MYu, Sorokina NN, Ofitserov VI. Peptide NT-proBNP is a marker of cardiovascular pathology. A new set of reagents «NTproBNP — IFA — Best». *Novosti «Vektor-Best». Informatsionnyy byulleten'*. 2011;1(59):2-11 (In Russ.)].
- Sagnella GA. Measurement and importance of plasma brain natriuretic peptide and related peptides. *Ann Clin Biochem.* 2001 Mar;38(Pt 2):83-93. doi: 10.1258/0004563011900317
- D'Souza SP, Davis M, Baxter GF. Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacol Ther.* 2004 Feb;101(2):113-29. doi: 10.1016/j.pharmthera.2003.11.001
- Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988 Mar 3;332(6159):78-81. doi: 10.1038/332078a0
- Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J.* 2003 Jun;17(9):1105-7. Epub 2003 Apr 22. doi: 10.1096/fj.02-0796fje
- Casco VH, Veinot JP, Kuroski de Bold ML, et al. Natriuretic peptide system gene expression in human coronary arteries. *J Histochem Cytochem.* 2002;50(6):799-809. doi: 10.1177/002215540205000606
- Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM, et al. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev.* 2006 Feb;27(1):47-72. Epub 2005 Nov 16. doi: 10.1210/er.2005-0014
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2004;350(7):655-63. doi: 10.1056/NEJMoa031994
- Mirjafari H, Welsh P, Verstappen SM, et al. N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and mortality risk in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Registry (NOAR). *Ann Rheum Dis.* 2014 Apr;73(4):684-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202848
- 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. *Am J Epidemiol.* 1997 Mar 1;145(5):408-15. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009122
- Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999 Feb;42(2):338-46. doi: 10.1002/1529-0131(199902)42:2<338::AID-ANR17>3.0.CO;2-U

12. Попкова ТВ. Атеросклеротическое поражение сосудов при системной красной волчанке и ревматоидном артрите: Дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2009 [Popkova TV. *Ateroskleroticheskoe porazhenie sosudov pri sistemnoy krasnoy volchance i revmatoidnom artrite: Diss. ... dokt. med. nauk* [Atherosclerotic vascular lesions in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: Diss. ... Doct. med. sci]. Moscow; 2009].
13. Kim CH, Al-Kindi SG, Jandali B, et al. Incidence and risk of heart failure in systemic lupus erythematosus. *Heart*. 2016 Sep 9. pii: heartjnl-2016-309561. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309561 [Epub ahead of print].
14. Goldenberg D, Miller E, Perna M, et al. Association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide with cardiac disease, but not with vascular disease, in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Jan;64(1):316-7. doi: 10.1002/art.33374
15. Chung CP, Solus JF, Oeser A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic lupus erythematosus: relationship with inflammation, augmentation index and coronary calcification. *J Rheumatol*. 2008 Jul;35(7):1314-9. Epub 2008 Jun 1. PMCID: PMC2754266.
16. Karadag O, Calguneri M, Yavuz B, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) levels in female systemic lupus erythematosus patients: what is the clinical significance? *Clin Rheumatol*. 2007;26(10):1701-4. Epub 2007 Feb 21. doi: 10.1007/s10067-007-0575-4
17. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101
18. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
19. Petri M, Orbai A-M, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473
20. Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва: Медицина; 1972. 248 с. [Nasonova VA. *Sistemnaya krasnaya volchanka* [Systemic lupus erythematosus]. Moscow: Medicine; 1972. 248 p.].
21. Насонов ЕЛ, Иванова ММ, Алекберова ЗС и др. Современные подходы к оценке активности системной красной волчанки. Клиническая ревматология. 1995;(1):41-8 [Nasonov EL, Ivanova MM, Alekberova ZS, et al. Modern approaches to assessing the activity of systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya Revmatologiya*. 1995;(1):41-8 (In Russ.)].
22. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-91.
23. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303
24. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
25. McMurray JJV. Рекомендации европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012. Российский кардиологический журнал. 2012;4 S3(96):1-68 [McMurray JJV. Recommendations of the European Society of Cardiology (EOK) for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2012;4 S3(96):1-68 (In Russ.)].
26. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002. 312 с. [Rebrova OYu. *Statistical analysis of medical data. Application package application STATISTICA*. Moscow: MediaSfera; 2002. 312 p.].
27. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32. doi: 10.1016/0735-1097(90)90282-T

Показатели жесткости артерий у больных ревматоидным артритом и ишемической болезнью сердца

Круглый Л.Б.¹, Заирова А.Р.¹, Фомичева О.А.¹, Карпов Ю.А.¹,
Рогоза А.Н.¹, Герасимова Е.В.², Новикова Д.С.², Попкова Т.В.², Насонов Е.Л.^{2,3}

¹НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва, Россия;
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А;
²115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ³119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
³Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹15A, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты:
Лев Борисович Круглый;
mma-doktor@yandex.ru

Contact:
Lev Kruglyi;
mma-doktor@yandex.ru

Поступила 03.04.17

Повышение жесткости артерий является одним из дополнительных факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний, наряду с традиционными ФР, такими как мужской пол, возраст, дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. При ревматоидном артрите (РА) риск сердечно-сосудистых осложнений, в том числе развития ишемической болезни сердца (ИБС), значительно выше по сравнению с популяцией в целом, что может быть связано с особенностями основного заболевания или распространенностью традиционных ФР.

Материал и методы. Проанализированы результаты исследования жесткости артерий у 56 пациентов — 46 с РА и 10 с ИБС без воспалительных заболеваний суставов (группа контроля). Жесткость артерий оценивали по каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (СПВ_{КФ}) на участке от сонной до бедренной артерии, определявшейся с помощью апplanationционной тонометрии, а также по индексу CAVI, который вычислялся по данным объемной сфигмографии.

Результаты и обсуждение. Группа пациентов с РА по данным обследования, включавшего нагрузочные пробы и коронарографию, была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия ИБС, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом. Возраст пациентов составлял от 38 до 77 лет (в среднем 60,3±7,2 года), доля мужчин составляла 34,8%.

Выводы. Наличие РА с ИБС и без ИБС ассоциировано с достоверным повышением жесткости артерий по сравнению с изолированной ИБС (СПВ_{КФ} 13,6 и 8,6 м/с соответственно). Повышение СПВ_{КФ} и CAVI по сравнению с возрастной нормой определяется у большинства больных РА как с ИБС, так и без ИБС.

Ключевые слова: жесткость артерий; ревматоидный артрит; ишемическая болезнь сердца; скорость пульсовой волны; Cardio-Ankle Vascular Index.

Для ссылки: Круглый ЛБ, Заирова АР, Фомичева ОА и др. Показатели жесткости артерий у больных ревматоидным артритом и ишемической болезнью сердца. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):382–387.

SIGNS OF ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND CORONARY HEART DISEASE

Kruglyi L.B.¹, Zairova A.R.¹, Fomicheva O.A.¹, Karpov Yu.A.¹,
Rogoz A.N.¹, Gerasimova E.V.², Novikova D.S.², Popkova T.V.², Nasonov E.L.^{2,3}

Increased arterial stiffness is one of the additional risk factors (RFs) for cardiovascular diseases along with traditional RFs, such as male gender, age, dyslipidemia, hypertension, and smoking. In rheumatoid arthritis (RA), the risk of cardiovascular events, including coronary heart disease (CHD), is significantly higher than that in the general population, which may be associated with the characteristics of the underlying disease or the prevalence of traditional RFs.

Subjects and methods. The results of investigating the arterial stiffness in 56 patients including 46 with RA and 10 with CHD without inflammatory joint disease (a control group) were analyzed. Arterial stiffness was assessed by carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) in the area from the carotid artery to the femoral one, which was determined by applanation tonometry, as well as by CAVI that was calculated according to the data of volume sphygmography.

Results and discussion. According to the investigation encompassing exercise tests and coronary angiography, the group of patients with RA was divided into two subgroups, depending on the presence or absence of coronary artery disease caused by atherosclerosis. The patients' age was 38 to 77 years (mean age 60.3±7.2 years); the male proportion was 34.8%.

Conclusion. The presence of RA with and without CHD is associated with a significant rise in arterial stiffness compared to isolated CHD (cfPWV, 13.6 and 8.6 m/sec, respectively). The increase in cfPWV and CAVI compared with the age norm was revealed in the majority of RA patients both with and without CHD.

Key words: arterial stiffness; rheumatoid arthritis; coronary heart disease; pulse wave velocity; Cardio-Ankle Vascular Index.

For reference: Kruglyi LB, Zairova AR, Fomicheva OA, et al. Signs of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis and coronary heart disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):382–387 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-382-387>

Ревматоидный артрит (РА) — системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу хронического прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита [1]. Смертность у больных РА повышена по сравнению с общей популяцией [2], что в значительной степени обусловлено сердеч-

но-сосудистыми осложнениями (ССО), связанными с преждевременным развитием атеросклероза [2, 3]. По данным регистра UK General Practice Research (Великобритания), риск сердечно-сосудистой смерти у больных РА повышен на 60–70% по сравнению с пациентами без воспалительных заболеваний суставов; атеросклеротическое поражение

коронарных, брахиоцефальных или бедренных артерий было выявлено у 13% пациентов с РА [4]. Пр продемонстрированы более раннее развитие кальциноза коронарных артерий и большая его распространенность у больных РА по сравнению с контролем [5]. Представленные данные говорят о том, что раннее выявление и определение дополнительных факторов риска (ФР) развития атеросклероза является особенно актуальной задачей у данной категории больных.

В новых Европейских рекомендациях по лечению пациентов с дислипидемиями (ДЛП) [6] и в рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в клинической практике [7] появился раздел, посвященный аутоиммунным заболеваниям. Указывается, что при РА чаще, чем в общей популяции, развиваются атеросклероз, ССЗ и их осложнения. Это объясняется тем, что при РА в системный воспалительный процесс вовлекаются и сосуды, что способствует развитию эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, в патогенезе которого определенную роль играет воспалительный компонент, а также выработка антител и аутореактивных лимфоцитов. Отмечается также высокая распространенность среди пациентов с РА традиционных ФР, в том числе ДЛП, приводящая в итоге к развитию ишемической болезни сердца (ИБС) [6]. Хроническое системное воспаление, имеющее место при РА, в настоящее время считается независимым ФР развития атеросклероза [8]. Накапливается все больше доказательств того, что хроническое воспаление и дисрегуляция иммунной системы способствуют ускоренному атерогенезу на всех стадиях, и это дает повод говорить об общих механизмах развития РА и атеросклероза [9]. По данным метаанализа, включавшего 14 исследований, в которых были обследованы 41 490 пациентов с РА, риск ССЗ при РА на 48% выше, чем в общей популяции. Частота развития первого инфаркта миокарда (ИМ) в группе больных РА была выше на 68% по сравнению с контролем, частота инсульта — на 41%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) — на 87%. При этом нарастание частоты ИМ отмечалось с первых 6–12 мес заболевания [10]. Показано, что важную роль в развитии ССЗ при РА играют особенности основного заболевания, в том числе позитивность по ревматоидному фактору (РФ), антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), высокий уровень маркеров воспаления и провоспалительных цитокинов: СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 [9, 11, 12]. Эти данные, а также рекомендации по определению риска развития ССЗ при РА с помощью модифицированных шкал (в частности, SCORE) опубликованы в клинических рекомендациях Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) 2009 г., которые регулярно обновляются и дополняются [13, 14].

Оценка сердечно-сосудистого риска может быть более достоверной при измерении жесткости артерий [15]. В целом, повышение жесткости и увеличение каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (СПВ_{КФ}) выявляются уже на ранних стадиях ССЗ. По данным проспективных исследований, повышение СПВ рассматривается как независимый ФР развития ССЗ у лиц без явного поражения сердечно-сосудистой системы и у больных с артериальной гипертензией (АГ), ИБС, ХСН, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, хрониче-

ской почечной недостаточностью [16, 17]. Значение СПВ_{КФ} >10 м/с внесено в перечень стратификационных независимых ФР развития ССЗ, изложенных в рекомендациях по диагностике и лечению АГ рабочей группой Европейского общества по лечению артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов [18]. В ряде исследований было продемонстрировано, что увеличение активности воспалительного процесса при РА сопровождается нарастанием жесткости артериальной стенки [19–21]. Выявлено также увеличение системной сосудистой резистентности, снижение эластичности крупных и мелких артерий у больных РА как в сочетании с ИБС, так и без нее [22].

В настоящее время недостаточно изученным остается вопрос о механизмах раннего развития ИБС у больных РА, в частности, о роли повышенной жесткости артерий в этом процессе. В связи с этим целью нашего исследования была оценка жесткости артерий у больных РА с ИБС и без нее.

Материал и методы

Работа выполнялась в рамках совместной программы НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России и ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Ишемическая болезнь сердца при ревматоидном артрите: клинико-диагностические особенности, роль иммуновоспалительных маркеров и других факторов риска в развитии коронарного атеросклероза» в соответствии с утвержденным протоколом обследования. В исследование включено 46 больных с достоверным диагнозом РА, установленным согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г., наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2012 по 2016 г. У всех пациентов была диагностирована ИБС или имелся высокий риск ее развития, так как в момент обследования присутствовало не менее трех из пяти ФР (мужской пол, возраст старше 55 лет, АГ, ДЛП, отягощенная наследственность по ССЗ [7]). Все пациенты подписывали информированное согласие.

В исследование не включались лица старше 65 лет, а также имеющие ХСН III–IV функционального класса по NYHA, ИМ давностью до 3 мес, клинически значимые пороки сердца, атриовентрикулярные блокады II и III степени и другие жизнеугрожающие аритмии, тяжелые хронические заболевания (онкологические, почечная и печеночная недостаточность), состояния, препятствующие проведению нагрузочных проб и ангиографических исследований.

Большинство (29 из 45; 64%) больных были женского пола, медиана возраста составляла 59 [52; 63] лет, длительности РА — 10,5 [7; 23] года, 82% больных были серопозитивны по IgM РФ, 78% — по АЦЦП. Медиана DAS28 — 4,7 [3,3; 5,8]. Из базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) 67% больных получали метотрексат (МТ), медиана дозы — 15 [15; 20] мг/нед, реже назначались лефлуномид (11%), сульфасалазин (9%) и гидроксихлорохин (4%). Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) проводилась у 18% больных. Более половины пациентов (53%) получали БПВП и/или ГИБП в комбинации с глюкокортикоидами (ГК), 40% — с нестероидными противовоспалительными препаратами, монотерапия ГК проводилась 9% больных.

Группу контроля составили 10 больных с ИБС и значимым коронарным атеросклерозом без воспалительных заболеваний суставов.

Всем пациентам проведена оценка традиционных ФР ССЗ: АГ, курение, избыточная масса тела, семейный анамнез ССЗ, ДЛП. По результатам обследования и анамнестическим данным для каждого больного рассчитывался индивидуальный сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE.

Концентрации холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) определяли стандартными ферментативными методами, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛПНП = ХС - ТГ/5 - ХС\ ЛПВП$. Уровень СРБ, IgM-РФ в сыворотке крови измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN Pro Spec (Siemens, Германия).

Регионарную артериальную жесткость оценивали двумя методами: с помощью аппланационной тонометрии и объемной сфигмографии. Аппланационная тонометрия проводилась на рекомендованном экспертами по артериальной жесткости [18] аппарате SphygmoCor (At Cor Medical Pty. Ltd., Австралия). При этом основным изучаемым показателем являлась СПВ на участке от сонной до бедренной артерии — СПВ_{КФ} (carotid-femoralis pulse-wave velocity) [18, 23]. При объемной сфигмографии на аппарате VaSera 1000 (FukudaDenshi, Япония) определялся сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (Cardio-Ankle Vascular Index, CAVI) — индекс жесткости, скорригированный по уровню АД. Признаки коронарного атеросклероза визуализировали с помощью коронарной ангиографии, все ангиограммы интерпретировались консиллиумом из кардиологов и специалистов по интервенционной диагностике. Стеноз коронарных артерий признавался значимым при сужении просвета коронарной артерии более чем на 50%.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 8.0, (StatSoft, США); применяли непараметрические методы статистики. Результаты представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей]. Анализ межгрупповых различий по количественным признакам проводили с по-

мощью U-критерия Манна–Уитни; для сравнения групп по качественным признакам использовали точный критерий Фишера. Корреляционный анализ показателей проводили с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам обследования, включавшего коронароангиографию, пациенты с РА были разделены на две группы. Первую составили 20 больных РА без признаков значимого коронарного атеросклероза и ИБС. Во вторую вошли 26 пациентов с РА и ИБС со значимым коронарным атеросклерозом, в том числе 9 пациентов, перенесших ИМ. Контрольную группу составили 10 пациентов с ИБС и значимым коронарным атеросклерозом без воспалительных заболеваний суставов.

Как видно из табл. 1, группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), уровню артериального давления (АД). Отмечались различия в частоте некоторых ФР; так, среди больных 1-й группы курильщиков было меньше, а АГ встречалась чаще, чем в других группах больных. Различий по степени тяжести течения РА, активности заболевания и проводимой терапии между группами не было.

Для всех больных 1-й группы был подсчитан риск смерти в последующие 10 лет по шкале SCORE. Он варьировал от 0,11 до 6,23%, среднее значение — 2,4%. У 2 (10%) больных определялся очень высокий (SCORE >10%), у 6 (30%) — высокий риск (5% < SCORE < 10%), у 8 (40%) — умеренный (1% < SCORE < 5%) и у 4 (20%) — низкий риск (SCORE < 1%). Все больные 2-й и контрольной групп в связи с выявленной ИБС и значимым коронарным атеросклерозом заведомо относятся к категории очень высокого риска развития ССЗ и подсчету риска по шкале SCORE не подлежат.

У больных РА 1-й и 2-й групп СПВ_{КФ} была выше, чем в группе контроля (см. рисунок).

СПВ_{КФ} для каждого пациента сравнивалась с нормальным для данного возраста показателем (по результатам популяционных исследований [24]). При РА без ИБС СПВ_{КФ} превышала норму у 85%, при РА с ИБС — у 100%,

Таблица 1 Клиническая характеристика групп

Показатель	Группа 1, РА (n=20)	Группа 2, РА + ИБС (n=26)	Контроль, ИБС (n=10)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	59 [50,5; 64]	59 [57; 62]	65 [61; 69]	Н/д	0,07	0,07
Число мужчин, n (%)	4 (25)	12 (48)	3 (30)	Н/д	Н/д	Н/д
Число курильщиков, n (%)	3 (15)	11 (44)	5 (50)	0,05	0,04	Н/д
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,5 [24,5; 34,5]	27 [24; 30]	26,6 [21,4; 30,6]	Н/д	Н/д	Н/д
АГ, n (%)	20 (100)	20 (80)	8 (80)	0,038	0,04	Н/д
Систолическое АД, мм рт. ст., Ме	134	125	128	Н/д	Н/д	Н/д
Диастолическое АД, мм рт. ст., Ме	82	78	80	Н/д	Н/д	Н/д
Общий ХС, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,2 [4,4; 6,1]	5,4 [4,2; 6,2]	4,9 [3,9; 5,4]	Н/д	Н/д	Н/д
ХС ЛПНП, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,7 [2,6; 3,8]	3,4 [2,7; 4,1]	3,5 [2,6; 4,4]	Н/д	Н/д	Н/д
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,65 [0,22; 1,2]	0,63 [0,2; 1,5]	—	Н/д	—	—
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	15 [12; 30]	15 [9; 29]	—	Н/д	—	—
РФ+, n (%)	16/19 (84,2)	23/27 (85,2)	—	Н/д	—	—
АЦЦП +, n (%)	10/16 (62,5)	19/20 (95,0)	—	0,04	—	—

Примечание. Н/д — различия недостоверны (здесь и далее).

в группе контроля (ИБС) — у 50% больных (табл. 2). В группах больных РА с ИБС и без ИБС превышение СПВ_{КФ} порогового значения (>10 м/с) встречалось чаще (у 55 и 80% соответственно) по сравнению с пациентами контрольной группы (30%).

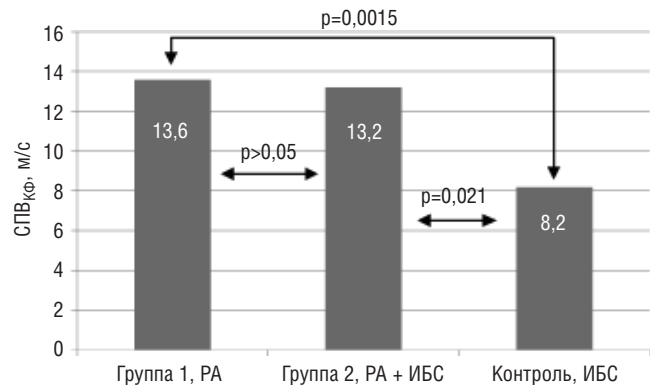
Индекс САVI, определявшийся с помощью метода объемной сфигмографии, составлял 8,33 в 1-й группе, 8,48 во 2-й группе и 8,60 в группе контроля. Достоверных различий между группами не было. Проводилось сравнение результатов с возрастной нормой по данным популяционных исследований [24]. В группе больных РА без ИБС САVI превышал возрастную норму в 65% и был больше 9 в 40% случаев, в группе больных РА с ИБС — в 80 и 28%, в группе контроля — в 70 и 40% случаев соответственно. Значимых различий между группами по частоте повышения САVI не было.

Зависимости показателей жесткости артерий от степени сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE выявлено не было (табл. 3). У больных низкого риска СПВ_{КФ} составила 14,1 м/с, САVI — 6,82, среднего риска — 17,8 м/с и 7,82, высокого риска — 16,2 м/с и 8,0 соответственно. В группе больных с выявленными ССЗ (n=38) СПВ_{КФ} равна 13,2 м/с, САVI — 8,84.

Обсуждение

В настоящее время существует потребность во введении в практику новых диагностических методов для ранней диагностики атеросклероза. Они должны обеспечивать воспроизводимые результаты и возможность выявления лиц с высоким риском развития ССО при обследовании больших контингентов больных [25].

В предшествующих исследованиях показано, что РА является самостоятельным ФР повышения жесткости артерий, что, в свою очередь, ассоциируется с повышенным риском развития ССО [20, 21]. В нашем исследовании использовались два метода изучения артериальной жесткости — апplanationная тонометрия и объемная сфигмография, которые являются взаимодополняющими. Апplanationная тонометрия является «золотым стандартом» для измерения жесткости артерий согласно консенсусу экспертов Европейского общества кардиологов, а также европейским и национальным рекомендациям по АГ. При проведении апplanationной тонометрии измерение проводится на участке между сонными и бедренными артериями, определяется СПВ_{КФ}, по которой оценивается преимущественно жесткость аорты — сосуда эластического типа [26].



СПВ_{КФ} у больных разных групп

СПВ_{КФ} у обследованных нами больных РА была выше, чем в контроле. Это свидетельствует о наличии у них выраженной сосудистой патологии, несмотря на умеренную активность заболевания. Значения САVI при РА и в контрольной группе достоверно не различались. Это несоответствие может быть связано с различиями методов исследования. При проведении объемной сфигмографии датчики сфигмографа накладываются на конечности (плечи и лодыжки), определяется индекс САVI, по которому оценивается артериальная жесткость на более протяженном участке сосудистого русла, включающего как аорту, так и магистральные артерии смешанного и преимущественно мышечного типа [27]. Таким образом, более высокие значения СПВ_{КФ} при РА по сравнению с ИБС при отсутствии различий по САVI могут косвенно указывать на преимущественное поражение аорты (сосуда эластического типа) у больных РА и одинаковую степень вовлечения в патологический процесс магистральных артерий (сосудов смешанного и мышечного типа) у больных ИБС. Вероятнее всего, это связано с большим распространением атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей при ИБС и с большей распространенностью курения в группе ИБС. Для подтверждения данной гипотезы требуются дальнейшие исследования.

При сравнении жесткости артерий по САVI и СПВ_{КФ} у больных РА в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска не выявлено достоверных различий, вероятно, в связи с малым числом пациентов,

Таблица 2 Результаты исследования СПВ_{КФ}

Показатель	Группа 1, РА (n=20)	Группа 2, РА + ИБС (n=26)	Контроль, ИБС (n=10)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
СПВ _{КФ} > возрастной нормы, n (%)	17 (85)	26 (100)	5 (50)	Н/д	0,001	<0,001
СПВ _{КФ} >10,0 м/с, n (%)	11 (55)	20 (80)	3 (30)	Н/д	0,001	<0,001

Таблица 3 Результаты исследования жесткости артерий (САVI, СПВ_{КФ}) у больных РА в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска

Показатель	Уровень риска			Выявленная ИБС и/или другие ССЗ (n=38)
	низкий (n=3)	умеренный (n=3)	высокий (n=2)	
САVI	6,82	7,82	8,0	8,84
СПВ _{КФ} , м/с	14,1	17,8	16,2	13,2

имевших низкий, умеренный и высокий риск, и наличием у основной части больных ССЗ из-за выбранного дизайна исследования.

Жесткость артерий, измеренная обоими методами, при РА превышала возрастную норму в большинстве случаев, что свидетельствует об очень высоком риске развития ССЗ у обследованных больных РА. СПВ_{КФ} была выше нормы у 85% больных РА без ИБС и у 100% больных РА с ИБС. Принимая во внимание тот факт, что жесткость артерий рассматривается в качестве независимого дополнительного ФР ССЗ и предиктора преждевременной смерти от сердечно-сосудистых катастроф в общей популяции [18], полученные результаты показывают высокий риск развития ССО у обследованных нами больных РА вне зависимости от наличия ИБС. Стратификация риска развития ССО будет полезна для профилактики и своевременной коррекции ФР развития ССО у больных РА, в том числе без признаков наличия ИБС. С этих позиций представляется рациональным включение в программу обследования больных РА в условиях реальной клинической практики оценки СПВ_{КФ}, что будет способствовать повышению диагностической ценности обследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Oct;36(2):88-98. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.04.006
- Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan;48(1):54-8. doi: 10.1002/art.10705
- Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1920-5. doi: 10.1136/ard.2009.122226
- Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol*. 2003 Jun;30(6):1196-202.
- Wang S, Yiu KH, Mok MY, et al. Prevalence and extent of calcification over aorta, coronary and carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis. *J Intern Med*. 2009 Nov;266(5):445-52. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02123.x
- Catapano AL, Graham I, de Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016 Oct;253:281-344. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016 May.
- Del Rincon I, O'Leary DH, Freeman GL, et al. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2007 Dec;195(2):354-60. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.09.027
- Poole CD, Conway P, Currie CJ. An evaluation of the association between C-reactive protein, the change in C-reactive protein over one year, and all-cause mortality in chronic immune-mediated inflammatory disease managed in UK general practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jan;48(1):78-82. doi: 10.1093/rheumatology/ken415
- 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
- Lopez-Longo FJ, Oliver-Minarro D, de la Torre I, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr 15;61(4):419-24. doi: 10.1002/art.24390
- Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec;53(12):2143-54. doi: 10.1093/rheumatology/keu224
- Inoue N, Maeda R, Kawakami H, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. *Circ J*. 2009 Mar;73(3):549-53. doi: 10.1253/circj.CJ-08-0492
- Peters MJL, Symmons DPM, 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*. 2009.
- Новикова ДС, Попкова ТВ, Мач ЭС, Насонов ЕЛ. Ригидность артерий – интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2009;47(5):38-47 [Novikova DS, Popkova TV, Mach ES, Nasonov EL. Arteries rigidity – integral index of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(5):38-47 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-587
- Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sept.
- Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимов АН и др. Взаимосвязь кардиоваскулярных факторов риска с ригидностью артериальной стенки у женщин с высокой активностью ревматоидного артрита. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012;8(6):756-65 [Novikova DS, Popkova TV, Gerasimov AN, et al. Interrelation of cardiovascular risk factors with arterial wall rigidity in women with high activity of rheumatoid arthritis. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2012;8(6):756-65 (In Russ.)].

Выводы

- У больных РА с ИБС и без ИБС было выявлено достоверное повышение жесткости артерий по сравнению с больными с ИБС без воспалительных заболеваний суставов (СПВ_{КФ} – 13,6 и 8,6 м/с соответственно).
- У большинства больных РА с ИБС и без ИБС показатели СПВ_{КФ} и САVI превышают возрастные нормы.

Прозрачность исследования

Работа выполнена в рамках научной темы ФГБУ РКНПК Минздрава России «Ишемическая болезнь сердца при ревматоидном артрите: клинико-диагностические особенности, роль иммуновоспалительных маркеров и других факторов риска в развитии коронарного атеросклероза» №47 в рамках государственного задания. 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.

18. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012 Mar;30(3):445-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
19. Wong M, Toh L, Wilson A, et al. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan;48(1):81-9. doi: 10.1002/art.10748
20. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension*. 2005 Jul;46(1):194-9. doi: 10.1161/01.HYP.0000168055.89955.db
21. Mäki-Petäjä KM, Hall FC, Booth AD, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Circulation*. 2006 Sep 12;114(11):1185-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.601641
22. Kerekes G, Soltesz P, Nurmohamed MT, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Feb 21;8(4):224-34. doi: 10.1038/nrrheum.2012.16
23. Mattace-Raso F, Hofman A, Verwoert GC, et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values. *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2338-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165
24. Рогоза АН, Заирова АР, Жернакова ЮВ и др. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей Томска, по данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии. 2014;11(4):42-8 [Rogoza AN, Zairova AR, Zhernakova YuV, et al. The state of the vascular wall in the adult population by the example of Tomsk residents, according to the data of the ESSE-RF study. *Sistemnye Gipertenzii*. 2014;11(4):42-8 (In Russ.)].
25. Soltesz P, Der H, Kerekes G, et al. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2009 Jun;28(6):655-62. doi: 10.1007/s10067-009-1118-y
26. Рогоза АН, Балахонова ТВ, Чихладзе НМ. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. Москва; 2008. 72 с. [Rogoza AN, Balakhonova TV, Chikhladze NM. *Sovremennye metody otsenki sostoyaniya sosudov u bol'nykh arterial'noy gipertoniei* [Modern methods of assessing the state of blood vessels in patients with arterial hypertension]. Moscow; 2008. 72 p.].
27. Милягин ВА, Милягина ИВ, Абраменкова НЮ и др. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов. Смоленск; 2008. 182 с. [Milyagin VA, Milyagina IV, Abramenkova NYu, et al. *Neinvazivnye metody issledovaniya magistral'nykh sosudov* [Non-invasive methods for the study of major vessels]. Smolensk; 2008. 182 p.].

Языковая, культурная адаптация и валидация опросника Kujala среди пациентов с болями в переднем отделе коленного сустава

Кузнецов И.А., Майков С.В., Салихов М.Р., Шулепов Д.А., Авдеев А.И.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
195427 Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8

R.R. Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
8, Academician Baikov St., Saint Petersburg 195427

Контакты: Александр Игоревич Авдеев;
spaceship1961@gmail.com

Contact:
Aleksandr Avdeev;
spaceship1961@gmail.com

Поступила 24.03.17

Цель настоящего исследования — провести языковую, культурную адаптацию и валидацию опросника Kujala, на сегодняшний день являющегося одним из наиболее популярных среди ортопедов инструментов, применяемых с целью оценки выраженности боли в переднем отделе коленного сустава.

Материал и методы. В соответствии с протоколами проведения подобного рода исследований изначально была осуществлена процедура прямого, а затем — обратного перевода. Далее промежуточная русскоязычная версия была опробована на 15 пациентах, с последующей коррекцией недостатков и утверждением финальной русскоязычной версии опросника Kujala. В исследуемую группу были включены 50 пациентов, предъявлявших жалобы на выраженную боль в переднем отделе коленного сустава и прошедших процедуру анкетирования дважды (тест-ретест) с интервалом в два-три дня.

Результаты и обсуждение. Показатель ICC, равный 0,948 при 95% доверительном интервале 0,025–0,967, указывал на высокую степень ретестовой надежности русскоязычной версии опросника Kujala. Коэффициент α Кронбаха, равный 0,956, соответствовал высокому уровню внутреннего постоянства, что также свидетельствовало о высокой степени надежности предложенной версии опросника. При оценке критериальной валидности, заключающейся в вычислении коэффициента корреляции Спирмена между результатами первичного и повторного опросов с использованием русскоязычной версии Kujala, а также между русскоязычными версиями опросников Kujala и SF-36, отмечалась высокая степень корреляции.

Выводы. Полученные данные показывают, что русскоязычная версия опросника Kujala является надежным и валидным инструментом субъективной оценки выраженности боли в переднем отделе коленного сустава.

Ключевые слова: бедренно-надколенниковый болевой синдром; передний отдел коленного сустава; валидация; культурная адаптация.

Для ссылки: Кузнецов ИА, Майков СВ, Салихов МР и др. Языковая, культурная адаптация и валидация опросника Kujala среди пациентов с болями в переднем отделе коленного сустава. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):388–392.

LINGUISTIC AND CULTURAL ADAPTATION AND VALIDATION OF THE KUJALA QUESTIONNAIRE AMONG PATIENTS WITH PAIN IN THE ANTERIOR PART OF KNEE JOINT

Kuznetsov I.A., Maikov S.V., Salikhov M.R., Shulepov D.A., Avdeev A.I.

Objective: to carry out linguistic and cultural adaptation and validation of the Kujala questionnaire that is today one of the most popular orthopedic tools used to evaluate the severity of pain in the anterior part of knee joint.

Subjects and methods. In accordance with protocols on this type of investigations, the questionnaire was first translated directly and then back. Furthermore, an intermediate Russian-language version of the Kujala questionnaire was tested in 15 patients, followed by error correction and approval of its final Russian-language version. A study group included 50 patients who complained of obvious pain in the anterior part of knee joint and answered the questionnaire twice (for its test-retest reliability) every two or three days.

Results and discussion. The intraclass correlation coefficient (ICC) equal to 0.948 (95% confidence interval, 0.025–0.967) indicated a high test-retest reliability of the Russian-language version of the Kujala questionnaire. Cronbach's alpha coefficient of 0.956 corresponded to a high level of internal consistency, which also suggested that the proposed version of the questionnaire had a high reliability. The criterion-related validity assessment, by calculating the Spearman correlation coefficient between the results of primary and repeated surveys using the Russian-language version of the Kujala questionnaire, as well as between the Russian-language versions of the Kujala questionnaire and the SF-36, showed their high correlation.

Conclusion. The findings indicate that the Russian-language version of the Kujala questionnaire is a valid and reliable tool for subjective assessment of the severity of pain in the anterior part of knee joint.

Key words: patellofemoral pain syndrome; anterior part of knee joint; validation; cultural adaptation.

For reference: Kuznetsov IA, Maikov SV, Salikhov MR, et al. Linguistic and cultural adaptation and validation of the Kujala questionnaire among patients with pain in the anterior part of knee joint. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):388–392 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-388-392>

Боль в области коленного сустава (КС) по частоте встречаемости среди всех видов патологии опорно-двигательного аппарата располагается на втором месте, немногим уступая боли в нижней части спины [1]. В свою

очередь большую долю от общего числа случаев боли в области КС занимает боль в его переднем отделе, преимущественно в бедренно-надколенниковом отделе [2]. Наличие выраженной боли в этой области может быть

связано с различными патологическими изменениями КС (остеоартрит, нестабильность надколенника, хондромалиция, синдром «складки» КС), требующими своевременной диагностики и лечения [3].

На сегодняшний день для субъективной оценки выраженности боли, а также функциональных возможностей пациента на разных этапах лечения широко применяются различные методы [4]. Опросник Kujala, разработанный в 1993 г. U.M. Kujala и соавт. [5] для оценки выраженности боли в переднем отделе КС, состоит из 13 вопросов, 6 из которых направлены на оценку функциональных возможностей пациента (ходьба, бег, прыжки, использование лестниц, приседания, длительное нахождение в положении сидя), а остальные позволяют оценить выраженность симптомов, характерных для повреждения данной области КС (боль, отек, нестабильность надколенника, атрофию мышц бедра, наличие ограничения сгибания в КС). Каждый из вариантов ответа на поставленные вопросы соответствует определенному количеству баллов, которые суммируются в процессе подсчета результатов. Так, сумма в 100 баллов является максимальной и отражает наилучшее состояние здоровья, а результат, равный нулю, напротив, указывает на выраженные изменения в переднем отделе КС.

Опросник Kujala является одним из наиболее часто используемых инструментов субъективной оценки выраженности изменений в области КС у пациентов с болью в его переднем отделе, в том числе обусловленной эпизодами нестабильности надколенника [6]. При анализе современных источников отечественной литературы можно прийти к выводу, что опросник Kujala нашел широкое применение в русскоязычном ортопедическом сообществе [7, 8], однако данных о языковой, культурной адаптации и валидации его русскоязычной версии найти не удалось.

Цель исследования — культурная, языковая адаптация и валидация русскоязычной версии опросника Kujala для использования в лечебных учреждениях Российской Федерации.

Материал и методы

Для проведения языковой, культурной адаптации и валидации опросника были использованы международные критерии, разработанные в 1993 г. F.C. Guillemin и соавт. [9]. Исследование целесообразно разделить на три последовательных этапа:

- 1) языковая и культурная адаптация оригинальной версии опросника Kujala на русский язык;
- 2) оценка корректности формулировок пробной версии;
- 3) сбор данных с последующей статистической обработкой и интерпретацией полученных результатов.

Языковая и культурная адаптация оригинальной версии опросника Kujala на русский язык

Оригинальная версия опросника Kujala была переведена двумя независимыми носителями русского языка: врачом с уровнем владения английским языком Advanced (T1) и профессиональным переводчиком, специализирующимся на переводе медицинских текстов (T2). После этого на основании двух вышеуказанных вариантов прямого перевода была получена объединенная русскоязычная версия (T12). Следующим этапом два человека

(BT1+BT2), родившихся в англоговорящих странах (native speaker), независимо друг от друга осуществили перевод версии T12 на английский язык с целью сравнения полученных вариантов с оригиналом опросника и выявления тем самым семантической, концептуальной и экспериментальной идентичности. В результате вышеуказанных преобразований была получена пробная русскоязычная версия опросника.

Оценка корректности формулировок пробной версии опросника

На основании интервьюирования 15 пациентов (9 женщин и 6 мужчин), носителей русского языка, предъявлявших жалобы на боли в переднем отделе КС, были внесены незначительные изменения в формулировки вопросов опросника, в результате чего была утверждена его финальная версия.

Сбор данных с последующей статистической обработкой и интерпретацией полученных результатов.

В период с апреля 2016 г. по январь 2017 г. на базе 21-го отделения ФГБУ РНИИТО им. Р.Р. Вредена была сформирована группа исследования. Включенным в нее пациентам было предложено заполнить финальную русскоязычную версию опросника Kujala дважды с интервалом в два-три дня с целью определения ретестовой надежности (test-retest). В исследуемую группу были включены 50 пациентов (39 женщин, 11 мужчин), госпитализированных для последующего оперативного лечения в РНИИТО им. Р.Р. Вредена с диагнозами: остеоартрит бедренно-надколенникового отдела КС I–II стадии, хондромалиция КС I–III стадии, рецидивирующий вывих надколенника. Наиболее распространенной жалобой являлось наличие выраженной боли в переднем отделе КС, несмотря на ранее проведенный курс консервативного лечения. У 17 (34%) из этих пациентов отмечался как минимум один эпизод вывиха надколенника обследуемого сустава. Критериями исключения из настоящего исследования были возраст старше 45 лет, а также отсутствие значительных изменений состояния здоровья в течение указанных временных рамок.

В свою очередь, определение текущей критериальной валидности русскоязычной версии опросника Kujala было проведено путем параллельного анкетирования пациентов с использованием русскоязычной версии опросника SF-36 (Short-Form 36 Health Survey), на сегодняшний день являющегося одним из наиболее часто используемых инструментов оценки состояния здоровья и качества жизни [10, 11]. SF-36 отражает физическое и душевное благополучие и состоит из 8 шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое функционирование (РлФ), соматическая боль (СБ), общее состояние здоровья (ОСЗ), жизнеспособность (ЖС), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ) и психологическое здоровье (ПЗ) [12]. Показатель каждой из шкал варьирует в диапазоне от 0 до 100 баллов, где значение 100 соответствует полному здоровью.

Статистическая обработка полученных данных производилась при помощи программы IBM® SPSS® Statistics (v. 22, IBM, США). Печатный вариант опросника заполнялся пациентами с промежутком в два-три дня с целью оценки ретестовой надежности путем определения коэф-

фициента внутриклассовой корреляции (ICC), а также коэффициента α Кронбаха, отражающего внутреннюю согласованность характеристик [13].

Результаты

В ходе первичного анкетирования исследуемой группы ($n=50$) с использованием русскоязычной версии опросника Kujala средний показатель оценки состояния КС составил $73,20 \pm 23,29$ (от 41 до 97) балла, при повторном анкетировании — $77,66 \pm 22,58$ (от 39 до 98) балла.

На основании статистического анализа данных (α Кронбаха = 0,956) мы пришли к выводу о значительной степени внутреннего постоянства выборки (табл. 1). В пользу данного вывода также свидетельствуют высокие показатели ретестовой надежности (ICC > 0,8) опросника.

Показатели критериальной валидности между русскоязычными версиями опросников Kujala и SF-36 представлены в табл. 2.

Таблица 2 Оценка критериальной валидности опросника Kujala, коэффициент корреляции

Kujala	SF-36							
	ФФ	РлФ	СБ	ОСЗ	ЖС	СФ	РЭФ	ПЗ
Тест	0,63	0,51	0,59	0,36	0,40	0,41	0,61	0,47
Ретест	0,66	0,57	0,61	0,44	0,43	0,48	0,33	0,46

Примечание. $p=0,001$ («RE» $p=0,03$).

Отмечается более высокая степень корреляции между опросником Kujala и разделами опросника SF-36, отвечающими за степень физического благополучия (ФФ, РлФ, СБ). Более слабая корреляция с разделом SF-36, отвечающим за РЭФ, на наш взгляд, свидетельствует о вполне естественной высокой доле влияния психоэмоционального состояния на результат анкетирования.

Принимая во внимание тот факт, что минимальный результат опросника Kujala равняется нулю, в то время как максимальный результат соответствует 100 баллам, эффекты «пола» и «потолка» в представленной выборке найдены не были.

Обсуждение

Боль в области переднего отдела КС является одной из наиболее распространенных жалоб, встречающихся у молодых, физически активных пациентов [6]. В силу целого ряда как анатомических, так и психологических predisposing факторов у женщин она встречается чаще, чем у мужчин [14].

Опросник Kujala уже давно зарекомендовал себя как надежный инструмент оценки выраженности боли в переднем отделе КС, имея внушительную международную научную базу применения. На сегодняшний день уже опубликовано множество статей, посвященных языковой, культурной адаптации и валидации перевода опросника Kujala на разные языки [15–19]. Широкое применение опросник Kujala получил в группе исследований по поводу рецидивирующей нестабильности надколенника [20].

Таблица 1 Оценка внутреннего постоянства и ретестовой надежности опросника Kujala

ICC	95% доверительный интервал	α Кронбаха
0,948	0,925–0,967	0,956

Надежность — это способность опросника давать постоянные и точные показатели. Выделяют два вида надежности: внутреннее постоянство и воспроизводимость. Показатель α Кронбаха > 0,7 соответствует хорошему уровню внутреннего постоянства. Повторное анкетирование пациентов с перерывом в два-три дня позволило оценить степень воспроизводимости и тем самым определить надежность русскоязычной версии опросника Kujala в целом.

Валидность — это способность опросника измерять ту основную характеристику, которая в него заложена. Если такие части валидности, как внешняя и содержа-

тельная, оцениваются еще на стадии формирования опросника, то в ходе настоящего исследования наибольший интерес представляло определение критериальной валидности, для изучения которой нами был использован опросник SF-36, ранее валидированный в Российской Федерации. Высокие коэффициенты корреляции русскоязычной версии опросника Kujala и SF-36 (от 0,33 до 0,66 при $p=0,001$) свидетельствовали об их тесной взаимосвязи.

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты определения коэффициента внутриклассовой корреляции, ретестовой надежности, а также текущей критериальной валидности (в сравнении с SF-36) русскоязычной версии опросника Kujala свидетельствуют о том, что он является надежным и валидным инструментом оценки выраженности боли, нестабильности надколенника, а также функциональных возможностей КС в целом.

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.

Опросник Kujala

Имя: _____ Дата: _____

Возраст: _____

Колено: левое/правое

Продолжительность симптомов: _____ лет _____ месяцев

Для каждого вопроса обведите вариант,
наиболее точно отражающий ощущения в вашем коленном суставе.

1. Хромота

- (а) отсутствует (5)
- (б) периодически (3)
- (в) постоянная (0)

2. Поддержка (наколенник, тейп, брейс)

- (а) с поддержкой — боль отсутствует (5)
- (б) с поддержкой — боль сохраняется (3)
- (в) невозможно перенести вес (0)

3. Ходьба

- (а) без ограничений (5)
- (б) более 2 км (3)
- (в) 1–2 км (2)
- (г) невозможна (0)

4. Лестницы

- (а) без ограничений (10)
- (б) незначительная боль при спуске (8)
- (в) боль как при спуске, так и при подъеме (5)
- (г) использование невозможно (0)

5. Приседания

- (а) без ограничений (5)
- (б) повторные приседания болезненны (4)
- (в) периодически болезненны (3)
- (г) возможны с поддержкой (наколенник, тейп, брейс) (2)
- (д) невозможны (0)

6. Бег

- (а) без ограничений (10)
- (б) боль возникает на дистанции 2 км и более (8)
- (в) незначительная боль на старте (6)
- (г) постоянная боль (3)
- (д) невозможен (0)

7. Прыжки

- (а) без ограничений (10)
- (б) незначительные ограничения (7)
- (в) постоянная боль (2)
- (г) невозможны (0)

8. Длительное нахождение в положении сидя с согнутыми ногами

- (а) без ограничений (10)
- (б) боль после (8)
- (в) постоянная боль во время (6)
- (г) боль усиливается после временного разгибания ног (4)
- (д) невозможно (0)

9. Боль

- (а) отсутствует (10)
- (б) незначительная и редкая (8)
- (в) во время сна (6)
- (г) периодически сильная (3)
- (д) всегда сильная (0)

10. Отек

- (а) отсутствует (10)
- (б) возникает после значительной нагрузки (8)
- (в) возникает после повседневной нагрузки (6)
- (г) каждый вечер (4)
- (д) всегда (0)

11. Нестабильность коленной чашечки (надколенника), вывих

- (а) отсутствует (10)
- (б) периодически во время активных занятий спортом (6)
- (в) периодически во время повседневной нагрузки (4)
- (г) однократно (2)
- (д) два вывиха и более (0)

12. Атрофия мышцы бедра

- (а) отсутствует (5)
- (б) незначительная (3)
- (в) выраженная (0)

13. Ограничение сгибания

- (а) отсутствует (5)
- (б) незначительное (3)
- (в) выраженное (0)

ЛИТЕРАТУРА

- Wood L, Muller S, Peat G. The epidemiology of patellofemoral disorders in adulthood: a review of routine general practice morbidity recording. *Prim Health Care Res Devel.* 2011;12:157-64. doi: 10.1017/S1463423610000460
- Luhmann SJ, Schoenecker PL, Dobbs MB, et al. Adolescent patellofemoral pain: implicating the medial patellofemoral ligament as the main pain generator. *J Child Orthopaed.* 2008;2:269-77. doi: 10.1007/s11832-008-0104-2
- Fagan V, Delahunt E. Patellofemoral pain syndrome: a review on the associated neuromuscular deficits and current treatment options. *Brit J Sports Med.* 2008;42:789-95. doi: 10.1136/bjsm.2008.046623
- Esculier JF, Roy JS, Bouyer LJ. Psychometric evidence of self-reported questionnaires for patellofemoral pain syndrome: a systematic review. *Disabil Rehabil.* 2013;35:2181-90. doi: 10.3109/09638288.2013.774061
- Kujala UM, Jaakkola LH, Koskinen SK, et al. Scoring of patellofemoral disorders. *Arthroscopy.* 1993;9:159-63. doi: 10.1016/S0749-8063(05)80366-4
- Howe TE, Dawson LJ, Syme G, et al. Evaluation of outcome measures for use in clinical practice for adults with musculoskeletal conditions of the knee: a systematic review. *Man Ther.* 2012;17:100-18. doi: 10.1016/j.math.2011.07.002
- Афанасьев АП. Лечение пациентов с первичным латеральным вывихом надколенника: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2012 [Afanasyev AP. *Lechenie pacientov s pervichnim lateralnim vivihom nadkolennika*: Diss. ... kand. med. nauk [The treatment of patients with the initial lateral patella luxation: Diss. ... Cand. Med. Sci.] Moscow; 2012].
- Маланин ДА, Новиков ДА, Сучилин ИА и др. Роль внутренней бедренно-надколенниковой связки в обеспечении устойчивости надколенника: особенности анатомического строения и биомеханики. Травматология и ортопедия России. 2015;2(76):56-65. [Malanin DA, Novikov DA, Suchilin IA, et al. Significance of medial patello-femoral ligament in support of patella stability: features of anatomy and biomechanics. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2015;(2):56-65 (In Russ.).] doi: 10.21823/2311-2905-2015-0-2-56-65
- Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol.* 1993 Dec;46(12):1417-32. doi: 10.1016/0895-4356(93)90142-N
- Stewart AL, Sherbourne CD, Hays RD, et al. Summary and discussion of MOS measures. In: Stewart AL, Ware JE, editors. *Measuring Functioning and well-being: the Medical Outcomes Study approach.* Durham (NC): Duke University Press, 1992. P. 345-71.
- Амирджанова ВН. Ревматоидный артрит и качество жизни больных: методология исследований, валидации инструментов, оценка эффективности терапии: Дис. ... докт. мед. наук. Москва; 2008 [Amirdzhanova VN. *Revmatoidnii artrit i kachestvo zhizni bol'nih: metodologiya issledovaniy, validacii instrumentov, ocenka effektivnosti terapii*: Diss. ... dokt. med. nauk [Rheumatoid arthritis and quality of life of patients: research methodology, validation tools, evaluation of the effectiveness of therapy: Diss. ... Doc. Med. Sci.] Moscow; 2008].
- Эрдес Ш, Эрдес КШ. Вопросник SF-36 и использование его при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2003;41(2):47-52 [Erdes Sh, Erdes KSh. SF-36 questionnaire and its utilization in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2003;41(2):47-52 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2003-769
- Runkin G, Stokes M. Reliability of assessment tools in rehabilitation: an illustration of appropriate statistical analyses. *Clin Rehabil.* 1998;12:187-99. doi: 10.1191/026921598672178340
- Arendt EA, Dejour D. Patella instability: building bridges across the ocean a historic review. *Knee Surg Traumatol Arthrosc.* 2013;21:279-93. doi: 10.1007/s00167-012-2274-1
- Da Cunha RA, Costa LO, Hespagnol Junior LC, et al. Translation, cross-cultural adaptation, and clinimetric testing of instruments used to assess patients with patellofemoral pain syndrome in the Brazilian population. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2013;43:332-9. doi: 10.2519/jospt.2013.4228
- Kuru T, Dereli EE, Yaliman A. Validity of the Turkish version of the Kujala patellofemoral score in patellofemoral pain syndrome. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2010;44:152-6. doi: 10.3944/AOTT.2010.2252
- Cheung RT, Ngai SP, Lam PL, et al. Chinese translation and validation of the Kujala scale for patients with patellofemoral pain. *Disabil Rehabil.* 2012;34:510-3. doi: 10.3109/09638288.2011.610494
- Negahban H, Pouretzad M, Yazdi MJ, et al. Persian translation and validation of the Kujala patellofemoral scale in patients with patellofemoral pain syndrome. *Disabil Rehabil.* 2012;34:2259-63. doi: 10.3109/09638288.2012.683480
- Gil-Gamez J, Pecos-Mart D, Kujala U, et al. Validation and cultural adaptation of «Kujala Score» in Spanish. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(9):2845-53. doi: 10.1007/s00167-015-3521-z
- Watanabe T, Muneta T, Ikeda H, et al. Visual analog scale assessment after medial patellofemoral ligament reconstruction: with or without tibial tubercle transfer. *J Orthop Sci.* 2008;13:32-38. doi: 10.1007/s00776-007-1196-0

Влияние синтетических базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и психофармакологической терапии на динамику психических расстройств у больных ревматоидным артритом

Абрамкин А.А.¹, Лисицына Т.А.¹, Вельтищев Д.Ю.²,
Серавина О.Ф.², Ковалевская О.Б.², Насонов Е.Л.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹15522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²107076 Москва, ул. Потешная, 3; ³119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Moscow Research Institute of Psychiatry, Branch, Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; 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; ³3, Poteshnaya St., Moscow 107076; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Антон
Анатолевич Абрамкин;
79096237832@ya.ru

Contact:
Anton Abramkin;
79096237832@ya.ru

Поступила 20.06.17

Психические расстройства (ПР) тревожно-депрессивного спектра (РТДС) и когнитивные нарушения (КН) характерны для большинства больных ревматоидным артритом (РА), однако влияние базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и их комбинаций с психофармакологическими препаратами (ПФ) на динамику этих расстройств изучено недостаточно.

Цель — изучить динамику встречаемости ПР на фоне разных схем терапии у больных РА.

Материал и методы. В исследование включено 128 пациентов с РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов 1987 г. (13% мужчин и 87% женщин), средний возраст составил $47,4 \pm 0,9$ года, медиана длительности РА — 96 [48; 228] мес. У 48 больных была выявлена высокая, у 56 — умеренная, и у 24 — низкая активность РА. Индекс DAS28 составил в среднем $5,34 \pm 0,17$ балла. 80% больных получали БПВП. ПР диагностированы по МКБ-10 с использованием полуструктурированного интервью и шкал: госпитальной шкалы тревоги и депрессии, шкалы тревоги Гамильтона, шкалы депрессии Монгмери–Асберг. Для диагностики КН использованы клиничко-психологические методики. РТДС при включении в исследование выявлены у 123 (96,1%) пациентов, КН — у 88 (68,7%). У 41 (32,1%) пациента диагностирована большая депрессия (БД; выраженный или умеренный депрессивный эпизод), у 53 (41,4%) — малая депрессия (МД; легкий депрессивный эпизод и дистимия) и у 29 (22,6%) — тревожные расстройства (ТР; расстройства адаптации с тревожными симптомами и генерализованное тревожное расстройство). У 112 (87,5%) из 128 пациентов оценивали динамику ПР через год и у 83 (64,8%) — через 5 лет после начала наблюдения. В зависимости от проводимой терапии выделены следующие терапевтические группы: 1-я — синтетические БПВП ($n=39$), 2-я — синтетические БПВП+ПФ ($n=43$), 3-я — ГИБП+БПВП ($n=32$), 4-я — ГИБП+БПВП+ПФ ($n=9$).

Результаты и обсуждение. В 1-й группе частота БД увеличилась не значимо — с 25 до 32,2 и 33,3% ($p=0,36$); МД — уменьшилась с 51 до 48,4% ($p=0,5$) через год и до 50% ($p=0,6$) через 5 лет; число больных с ТР значимо уменьшилось с 24 до 3,2% ($p=0,018$) и 4,2% ($p=0,021$) соответственно. Частота КН увеличилась с 63,5 до 64,5% через год и до 81,8% ($p=0,12$) через 5 лет после начала наблюдения. Во 2-й группе частота БД уменьшилась с 43 до 19% ($p=0,049$) через год, а через 5 лет РТДС не выявлялись ни у одного из пациентов ($p<0,001$); частота МД снизилась — с 38 до 23,8% через год ($p=0,35$) и до 7,1% через 5 лет ($p=0,002$); ТР — с 19 до 4,8% ($p=0,044$) и до нуля соответственно ($p=0,012$). Частота КН не значимо снизилась с 80,9 до 76,2% ($p=0,39$) через год и до 61,5% через 5 лет ($p=0,061$). В 3-й группе на фоне терапии ГИБП через год и 5 лет частота БД статистически не значимо увеличилась с 31,2 до 37,9% ($p=0,39$) и 42,8% ($p=0,28$) соответственно; частота МД увеличилась не значимо — с 37,5 до 48,3% ($p=0,28$) и до 52,4% ($p=0,21$) соответственно; а частота ТР — уменьшилась с 25 до полного отсутствия через год ($p=0,003$) и через 5 лет ($p=0,011$). При этом частота КН увеличилась с 75 до 79,3% ($p=0,46$) через год и до 90% ($p=0,16$) — через 5 лет. В 4-й группе частота БД значимо снизилась с 66,7 до 22,2% ($p=0,076$) через год и до полного регресса через 5 лет ($p=0,004$); частота МД несколько увеличилась — с 11,1 до 33,3% ($p=0,28$) за счет трансформации БД в МД через год и через 5 лет соответственно; частота ТР уменьшилась за 5 лет с 22,2% до нуля, а встречаемость КН — с 66,7 до 57,1% ($p=0,54$).

Выводы: синтетические БПВП не влияли на динамику РТДС и КН у больных РА, ГИБП способствовали регрессу ТР и не влияли на прогрессирование депрессии и КН. Сочетание БПВП и ГИБП с адекватной по дозе и продолжительности терапией ПФ приводило к регрессу РТДС и уменьшению частоты КН.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; психические расстройства; тревожное расстройство; депрессия; когнитивные нарушения; генно-инженерные биологические препараты; психофармакотерапия; приверженность терапии.

Для ссылки: Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ и др. Влияние синтетических базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и психофармакологической терапии на динамику психических расстройств у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):393–402.

EFFECTS OF SYNTHETIC DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS, BIOLOGICAL AGENTS, AND PSYCHOPHARMACOTHERAPY ON THE MENTAL DISORDERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Abramkin A.A.¹, Lisitsyna T.A.¹, Veltishchev D.Yu.², Seravina O.F.², Kovalevskaya O.B.², Nasonov E.L.^{1,3}

Mental disorders (MDs) of the anxiety-depressive spectrum (ADS) and cognitive impairment (CI) are characteristic of the majority of patients with rheumatoid arthritis (RA); however, the effects of disease-modifying

antirheumatic drugs (DMARDs), biological agents (BAs), and their combinations with psychopharmacological drugs (PPDs) on these abnormalities have been insufficiently studied.

Objective: to investigate trends in the incidence of MDs in RA patients receiving different treatment regimens.

Subjects and methods. The investigation included 128 RA patients (13% men and 87% women) who fulfilled the 1987 American College of Rheumatology criteria; their mean age was 47.4 ± 0.9 years; the median duration of RA was 96 [48; 228] months. RA activity was found to be high, moderate, and low in 48, 56, and 24 patients, respectively. DAS28 averaged 5.34 ± 0.17 . 80% of the patients received DMARDs. MDs were diagnosed based on ICD-10 coding, by using a semi-structured interview and scales, such as the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Hamilton Anxiety Scale, and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. Clinical and psychological procedures were used to diagnose CI. At the study inclusion stage, ADS disorders were detected in 123 (96.1%) patients; CI was found in 88 (68.7%). Forty-one (32.1%) patients were diagnosed with major depression (an obvious or moderate depressive episode), 53 (41.4%) patients had minor depression (a mild depressive episode and dysthymia), and 29 (22.6%) had anxiety disorders (ADs) (adjustment disorders with anxiety symptoms, as well as generalized anxiety disorder). The dynamics of MDs was estimated in 112 (87.5%) of the 128 patients and in 83 (64.8%) at one- and five-year follow-ups, respectively. The following groups were identified according to the performed therapy: 1) synthetic DMARDs ($n = 39$); 2) synthetic DMARDs + PPDs ($n = 43$); 3) BAs + DMARDs ($n = 32$); 4) BAs + DMARDs + PPDs ($n = 9$).

Results and discussion. In Group 1, the frequency of major depression increased insignificantly from 25% to 32.2 and 33.3% ($p = 0.36$) at one- and five-year follow-ups, respectively; that of minor depression decreased from 51% to 48.4 ($p = 0.5$) and 50% ($p = 0.6$) respectively; the number of patients with ADs declined significantly from 24% to 3.2 ($p = 0.018$) and 4.2% ($p = 0.021$), respectively. The frequency of CI rose from 63.5% to 64.5 and 81.8%, respectively ($p = 0.12$). In Group 2, the frequency of major depression decreased from 43 to 19% ($p = 0.049$) at one-year follow-up; and none of the patients was found to have ADS disorders at five-year follow-up ($p < 0.001$); the frequency of minor depression dropped from 38% to 23.8 and 7.1% at one-year ($p = 0.35$) and five-year ($p = 0.002$) follow-ups, respectively; the frequency of ADs fell from 19% to 4.8 ($p = 0.044$) and 0% ($p = 0.012$), respectively. The frequency of CI decreased insignificantly from 80.9% to 76.2 ($p = 0.39$) and 61.5% ($p = 0.061$), respectively. In Group 3 treated with BAs, the frequency of major depression increased statistically insignificantly from 31.2% to 37.9 ($p = 0.39$) and 42.8% ($p = 0.28$) at one- and five-year follow-ups, respectively; the frequency of minor depression rose insignificantly from 37.5% to 48.3 ($p = 0.28$) and 52.4% ($p = 0.21$), respectively; and that of ADs dropped from 25 to 0% at one-year ($p = 0.003$) and five-year ($p = 0.011$) follow-ups. Moreover, the frequency of CI increased from 75% up to 79.3 ($p = 0.46$) and 90% ($p = 0.16$) at one- and five-year follow-ups respectively. In Group 4, the frequency of major depression decreased significantly from 66.7 to 22.2% ($p = 0.076$) and complete regression ($p = 0.004$) at one- and five-year follow-ups, respectively; that of minor depression increased slightly from 11.1 to 33.3% ($p = 0.28$) due to the transformation of major depression into minor one at one- and five-year follow-ups, respectively; the frequency of ADs fell from 22.2% to zero at 5 years; and the incidence of CI declined 66.7 to 57.1% ($p = 0.54$).

Conclusion. Synthetic DMARDs had no effect on the ADS disorders and CI in patients with RA; BAs promoted the regression of ADs and did not affect the progression of depression and CI. A combination of DMARDs and BAs used at the adequate dose of PPDs for the same period led to the regression of ADS disorders and the reduction in the frequency of CI.

Key words: rheumatoid arthritis; mental disorders; anxiety disorder; depression; cognitive impairment; biological agents; psychopharmacotherapy; therapy adherence.

For reference: Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishchev DY, et al. Effects of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, biological agents, and psychopharmacotherapy on the mental disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):393-402 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-393-402>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. Помимо тяжелого неуклонно прогрессирующего поражения суставов и высокой частоты инвалидизации, для РА характерны множественные коморбидные заболевания [2]. При этом, как показал ряд отечественных и зарубежных исследований, одними из наиболее часто встречающихся групп коморбидных заболеваний при РА являются психические расстройства (ПР) [3–6].

В структуре ПР при РА преобладают депрессивные (дистимия и рекуррентная депрессия), несколько реже встречаются тревожные расстройства (ТР) — генерализованное тревожное расстройство (ГТР) и расстройство адаптации. Частота встречаемости депрессивных расстройств при РА достигает 40–70%, в том числе большой депрессии (БД) — порядка 13–30%, а ТР — 20–46% [3, 7–10]. Распространенность всех ПР у больных РА, по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, достигает 93,6% [5]. Учитывая тот факт, что тревожные и депрессивные расстройства часто сопутствуют друг другу, их объединяют в общую группу — расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС) [11].

Еще одну проблему из сферы психического здоровья представляют собой когнитивные нарушения (КН). Распространенность КН при РА изучена недостаточно и составляет порядка 30–70% [12–15]. Основные про-

явления КН при РА соответствуют диагностическим критериям умеренного когнитивного расстройства по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и включают в себя расстройства непосредственной и/или опосредованной памяти, нарушения концентрации внимания и логического мышления, ослабление речевой функции и сужение восприятия [15, 16]. Нередко КН развиваются у больных на фоне уже имеющихся РТДС, и при адекватно подобранной психофармакотерапии (ПФТ) их выраженность снижается [17]. Тем не менее КН существенно уменьшают приверженность больных РА лечению, что приводит к снижению качества жизни и ухудшению прогноза заболевания [15, 18].

ПР и РА связаны друг с другом гораздо теснее, чем может показаться на первый взгляд. Известно, что РТДС и РА имеют общие провоцирующие факторы и схожий патогенез [19]. В частности, хроническое воспаление играет первостепенную роль в развитии как РА, так и депрессии, а депрессия в последние годы все чаще рассматривается как системное заболевание [20, 21]. Кроме того, и РА, и депрессия ассоциируются с повышением уровней биомаркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин 1, интерлейкин 6 и фактор некроза опухоли α (ФНО α), а ингибиторы ФНО α , по данным некоторых исследователей, статистически значимо уменьшают выраженность симптомов депрессии у пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе у больных РА [22–24].

Таким образом, учитывая сходства в патогенезе РТДС и РА, можно предположить, что стандартная терапия РА базисными противовоспалительными (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) может повлиять на течение РТДС, и наоборот — адекватная ПФТ РТДС положительно влияет на течение РА.

В литературе есть указания на положительное влияние отдельных ГИБП на выраженность тревоги и депрессии. В частности, результаты нескольких метаанализов продемонстрировали слабое, но статистически значимое уменьшение выраженности симптомов депрессии и тревоги у пациентов с хроническими заболеваниями, такими как РА, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона и псориаз [23, 25]. В этих же работах указывается, что минимальное положительное воздействие на симптомы тревоги и депрессии оказывают и БПВП, однако степень этого влияния ни в данных работах, ни, насколько нам известно, в других исследованиях не оценивалась.

Целью настоящей работы было определение краткосрочной (через год) и долгосрочной (через 5 лет) динамики ПР у больных РА, получающих стандартную терапию РА БПВП в сочетании с ГИБП или без них на фоне адекватно подобранной ПФТ, и у пациентов, отказавшихся от ПФТ.

Материал и методы

В исследование включено 128 пациентов с достоверным, согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. [26], диагнозом РА, из них 111 (86,7%) женщин и 17 (13,3%) мужчин, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Работа проводилась в рамках междисциплинарной научной программы «Стрессовые факторы и психические расстройства при ревматических заболеваниях» и была одобрена этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Средний возраст больных при включении в исследование составил $47,4 \pm 0,9$ года, медиана длительности заболевания — 96 [48; 228] мес. Активность РА оценивали по индексу DAS28. При включении в исследование у большинства пациентов активность РА была умеренной ($n=56$; 43,7%) и высокой ($n=48$; 37,5%), средний по группе показатель DAS28 был равен $5,34 \pm 0,17$ балла. Средний индекс функциональной недостаточности и качества жизни по Стэнфордской шкале оценки здоровья (HAQ) был низким и составил $1,42 \pm 0,07$ [27]. Серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) были 79% больных ($n=101$).

На момент включения в исследование 75,1% больных получали БПВП, в том числе: метотрексат — 43,9% больных, лефлуномид — 21,1%, метотрексат с лефлуномидом — 2,4%, сульфасалазин — 4,9%, хлорбутин — 2,4%. Глюкокортикоиды (ГК) внутрь получали 62,6% больных, медиана дозы ГК в пересчете на преднизолон составила 9 [5; 10] мг/сут, медиана длительности приема — 36 [6; 72] мес, медиана суммарной дозы — 8 [1,75; 22] г. ГИБП были назначены 41 (32%) пациенту. Ритуксимаб получали 16 человек, инфликсимаб — 10, адалимумаб — 2, тоцилизумаб — 8, этанерцепт — 2, абатацепт — 3. Длительность терапии ГИБП варьировала от 1 года до 6 лет.

Все пациенты, включенные в исследование, были обследованы психологом и психиатром Московского НИИ психиатрии. Контрольное обследование проводилось в момент включения, а затем повторно через 1 год и 5 лет. В случае выявления ПР и назначения ПФТ пациентов осматривали еженедельно в первый месяц терапии, а при необходимости более длительного приема препаратов — ежемесячно. Длительность ПФТ была индивидуальной, зависела от варианта и тяжести РТДС и колебалась от 4 до 96 нед.

Диагностика и оценка терапевтической динамики ПР проводились при помощи скрининговых и диагностических шкал, таких как госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS), шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-A), шкала депрессии Монтгомери—Асберг (Montgomery—Asberg Depression Rating Scale; MADRS), и проективных тестов (проективная психологическая методика «Пиктограммы») в соответствии с классификационными критериями МКБ-10 в ходе полуструктурированного интервью [28–33]. Для диагностики и определения степени выраженности КН использовались стандартные клинико-психологические методики, направленные на оценку механической и ассоциативной памяти, концентрации внимания и логического мышления [34–36].

На момент включения в исследование РТДС были выявлены у 123 пациентов (96,1%), умеренные и выраженные КН — у 88 (68,7%), шизотипическое расстройство — у 13 (10,2%). Структура РТДС в соответствии с МКБ-10 выглядела следующим образом: у 40 (31,2%) больных было диагностировано рекуррентное депрессивное расстройство, у 41 (32,0%) — дистимия (хроническая не ярко выраженная депрессия), у 19 (14,8%) — расстройство адаптации, у 12 (9,4%) — единственный депрессивный эпизод, у 10 (7,8%) — ГТР, у 1 (0,8%) пациентки диагностировано биполярное аффективное расстройство. По классификации ПР DSM-IV [37] 41 (32,1%) ПР относилось к группе больших депрессивных расстройств, 53 (41,4%) — к малым депрессивным расстройствам, 29 (22,6%) — к ТР. Психической патологии не было выявлено лишь у 5 (3,9%) больных.

В зависимости от выявленных ПР пациентам была предложена ПФТ преимущественно антидепрессантами (сертралин, агомелатин, миансерин, amitриптилин). В ряде случаев применялись нейролептики (сульпирид, флюпентиксол, кветиапин) и эпизодически — анксиолитики (гидроксизин, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин). Из 123 пациентов 52 согласились на ПФТ, 71 — не получили терапии психотропными препаратами в связи с их отказом или невозможностью динамического наблюдения у психиатра. С учетом различных схем терапии пациенты с ПР были распределены на 4 группы: 1-я группа — синтетические БПВП ($n=39$), 2-я — синтетические БПВП+ПФТ ($n=43$), 3-я — БПВП+ГИБП ($n=32$), 4-я — БПВП+ГИБП+ПФТ ($n=9$). При включении в исследование среди пациентов 1-й группы было несколько больше мужчин по сравнению со 2-й группой ($p=0,030$). Больные всех групп были сравнимы по возрасту, длительности РА, степени рентгенологической деструкции суставов (рентгенологической стадии РА), серопозитивности по РФ/АЦЦП, индексу HAQ, числу болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, индексу Ричи. Индекс

DAS28 был значимо выше в 4-й группе при сравнении с 1-й. Наиболее высокими активностью РА (по индексу DAS28), СОЭ, уровень СРБ, а также функциональный класс (ФК) при включении в исследование были в 3-й и 4-й группах, т. е. у тех пациентов, которым в последующем были назначены ГИБП. ГК внутрь в малых дозах значимо чаще, чем в 1-й и 2-й группах, получали пациенты 4-й группы. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и БПВП получали практически все пациенты (табл. 1).

Средняя выраженность депрессии согласно шкале MADRS при включении в исследование была значимо выше в 4-й группе по сравнению с 1-й; тревога, согласно шкале HAM-A, была более значительной во 2-й и 4-й группах при сравнении с 1-й и 3-й (см. табл. 1). Частота и структура ПР при включении в исследование были следующими: БД чаще выявлялась у пациентов 2-й (43%) и 4-й (67%) групп, которым в последующем назначалась ПФТ, реже — в 1-й (25,4%) и 3-й (31,5%); малая депрессия (МД), напротив, чаще встречалась у больных 1-й (50,8%), с одинаковой частотой — во 2-й (38%) и 3-й (37,2%), реже — в 4-й (11%) группе; ТР во всех группах выявлялись примерно с одинаковой частотой (19–25%; рис. 1). КН

несколько чаще (статистически не значимо) выявлялись во 2-й (80,9%) и 3-й (75%), реже — в 4-й (66,7%) и 1-й (63,5%) группах. Из 13 пациентов с шизотипическим расстройством 6 (46,1%) находились в 1-й, 4 (30,8%) — во 2-й и 3 (23,1%) — в 3-й группах.

Для статистической обработки материала использовались методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 12.5 и SPSS. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, а m — статистическая погрешность его определения (среднеквадратичное отклонение среднего по группе), а также в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й перцентили]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу вышеуказанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами с использованием критерия Манна–Уитни. Достоверность различия частот определяли при помощи критерия Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1 Общая характеристика больных РА с ПР при включении в исследование

Показатели	Группа				p
	1-я – БПВП (n=39)	2-я – БПВП+ПФТ (n=43)	3-я – БПВП+ГИБП (n=32)	4-я – БПВП+ГИБП+ПФТ (n=9)	
Пол (мужчины/женщины), n (%)	8/31 (21/79)	2/41 (5/95)	3/29 (9/91)	0/9 (0/100)	$P_{1-2}=0,030$
Возраст, годы, $M \pm m$	50,2 $\pm$ 1,2	45,3 $\pm$ 2,4	45,4 $\pm$ 2,4	43,9 $\pm$ 2,9	Н/д
Длительность РА, мес, $M \pm m$	143,5 $\pm$ 16,1	125,6 $\pm$ 24,6	139,8 $\pm$ 20,6	184,8 $\pm$ 30,9	Н/д
ЧПС, $M \pm m$	8,19 $\pm$ 0,8	7,04 $\pm$ 1,2	9,41 $\pm$ 1,2	10,0 $\pm$ 1,1	Н/д
ЧБС, $M \pm m$	11,9 $\pm$ 0,9	12,0 $\pm$ 1,2	14,0 $\pm$ 1,4	13,0 $\pm$ 1,7	Н/д
Индекс Ричи, $M \pm m$	13,1 $\pm$ 0,1	16,0 $\pm$ 1,6	12,9 $\pm$ 1,2	15,1 $\pm$ 2,4	Н/д
Индекс DAS28, $M \pm m$	4,95 $\pm$ 0,24	5,37 $\pm$ 0,35	5,65 $\pm$ 0,30	6,74 $\pm$ 0,65	$P_{1-4}=0,009$
Рентгенологическая стадия III–IV, n (%)	25 (64,1)	23 (53,5)	19 (59,4)	6 (66,7)	Н/д
Функциональный класс, n (%):					
I	11 (28,2)	18 (41,9)	6 (18,7)	2 (22,2)	$P_{2-3}=0,029$
II	17 (43,6)	16 (37,2)	22 (68,7)	3 (33,3)	$P_{2-3}=0,006$
III	10 (25,6)	9 (20,9)	4 (12,5)	4 (44,4)	$P_{1-3}=0,029$
IV	1 (2,6)	0	0	0	
Серопозитивность по РФ/АЦЦП, n (%)	31/27 (79,5/69,2)	29/24 (67,4/55,8)	22/21 (68,7/65,6)	8/8 (88,8/88,8)	Н/д
Общая оценка состояния здоровья больным по ВАШ, мм, $M \pm m$	48,4 $\pm$ 2,8	59,3 $\pm$ 4,4	54,2 $\pm$ 3,8	66,3 $\pm$ 6,7	$P_{1-2}=0,048$ $P_{1-4}=0,024$
Индекс HAQ, баллы, $M \pm m$	1,38 $\pm$ 0,09	1,42 $\pm$ 0,19	1,58 $\pm$ 0,14	1,37 $\pm$ 0,27	Н/д
СОЭ по Вестергрену, мм/ч, $M \pm m$	23,7 $\pm$ 2	23,5 $\pm$ 3,9	37,5 $\pm$ 4,2	35,3 $\pm$ 4,4	$P_{1-3}=0,001$ $P_{1-4}=0,036$ $P_{2-3}=0,027$
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	10,2 [3,13; 26,0]	15,0 [5,9; 21,7]	20,9 [9,5; 42,0]	16,7 [10,8; 44,1]	$P_{1-3}=0,014$
РФ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	68,3 [9,5; 202,1]	53,1 [9,5; 127,3]	46,1 [9,5; 297]	132,1 [23,3; 238]	Н/д
НПВП, n (%)	36 (92,3)	43 (100)	28 (87,5)	9 (100)	Н/д
ГК, n (%)	25 (64,1)	27 (62,8)	26 (81,2)	9 (100)	$P_{1-4}=0,031$ $P_{2-4}=0,025$
БПВП, n (%)	33 (84,6)	35 (81,3)	27 (84,4)	8 (88,8)	Н/д
MADRS, $M \pm m$	19,9 $\pm$ 0,7	21,2 $\pm$ 1,3	19,3 $\pm$ 1,3	24,3 $\pm$ 2,6	$P_{1-4}=0,042$
HAM-A, $M \pm m$	20,1 $\pm$ 0,5	22,9 $\pm$ 1,2	20,1 $\pm$ 0,6	23,0 $\pm$ 0,8	$P_{1-2}=0,007$ $P_{1-4}=0,021$ $P_{2-3}=0,028$ $P_{3-4}=0,029$

Примечание. Н/д – различия недостоверны.

Результаты

На повторное динамическое обследование из 128 человек через 1 год явились 112 (87,5%), через 5 лет — 83 (64,8%).

В 1-й группе (БПВП) динамика через год оценивалась у 31 (79,5%) пациента, через 5 лет — у 24 (61,5%). Отмечено не значимое нарастание частоты БД с 25 до 32,2% ($p=0,36$) через год и до 33,3% — через 5 лет ($p=0,36$) за счет трансформации ТР в виде расстройства адаптации в БД у одного пациента. Встречаемость МД практически не изменилась (51 и 48,4; $p=0,5$ через год и 51 и 50%; $p=0,6$ через 5 лет). Число пациентов с ТР значительно снизилось с 24 до 3,2% ($p=0,018$) через год за счет регресса расстройств адаптации у 4 (13%) пациентов на фоне стандартной терапии РА и трансформации расстройства адаптации в МД (дистимию) у одного пациента. Через 5 лет ТР в виде ГТР было выявлено у одного пациента (4,2%). Число пациентов без ПР значительно увеличилось с 0 до 16,1% ($p=0,014$) через год и снизилось до 12,5% через 5 лет ($p=0,50$; рис. 2). Средняя выраженность депрессии по шкале MADRS осталась практически без изменений через 1 год и 5 лет, в то время как выраженность тревоги по шкале HAM-A достоверно снизилась (табл. 2). Частота КН в 1-й группе за год наблюдения практически не изменилась (63,5 и 64,5%), однако к 5-му году наблюдения возросла до 81,8% ($p=0,12$). Таким образом, можно говорить, что на фоне стандартной терапии РА БПВП без ПФТ регрессировать может лишь ТР, проявляющееся расстройством адаптации. БД и МД, а также КН не отвечают на терапию синтетическими БПВП и НПВП.

Во 2-й группе (БПВП+ПФТ) через год динамика ПР была оценена у всех 43 пациентов, через 5 лет — у 29 (67,4%). Частота БД в группе снизилась с 43 до 19% через год ($p=0,049$) и до нуля — через 5 лет ($p<0,001$). Встречаемость МД снизилась с 38 до 23,8% через год ($p=0,35$) и до 7,1% — через 5 лет ($p=0,002$). Частота ТР снизилась через год с 19 до 4,8% ($p=0,044$), через 5 лет — до нуля ($p=0,012$; рис. 3). Было отмечено также значимое снижение выраженности депрессии (по MADRS) и тревоги (по HAM-A) через 1 год, которое сохранилось и через 5 лет (см. табл. 2). Частота КН во 2-й группе незначительно снизилась с 80,9 до 76,2% ($p=0,39$) через год и до 61,5% через 5 лет ($p=0,061$). Таким образом,

можно констатировать, что индивидуально подобранная, длительная ПФТ антидепрессантами приводит к значимому и стойкому регрессу РТДС, но лишь незначительно влияет на КН.

В 3-й группе (БПВП+ГИБП) через год из 32 пациентов были обследованы 29 (91%), через 5 лет — 21 (66%). Частота БД через год статистически незначимо увеличилась с 31,2 до 37,9% ($p=0,39$), через 5 лет — до 42,8% ($p=0,28$). Встречаемость МД также незначимо увеличилась через год с 37,5 до 48,3% ($p=0,28$) и до 52,4% ($p=0,21$) — через 5 лет. ТР, выявленные при включении в исследование у 25% пациентов, полностью регресси-

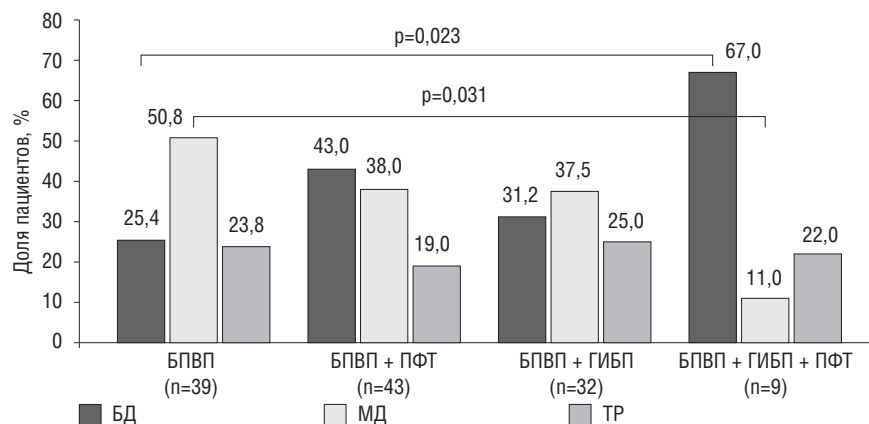


Рис. 1. Частота ПР в группах больных РА при включении в исследование

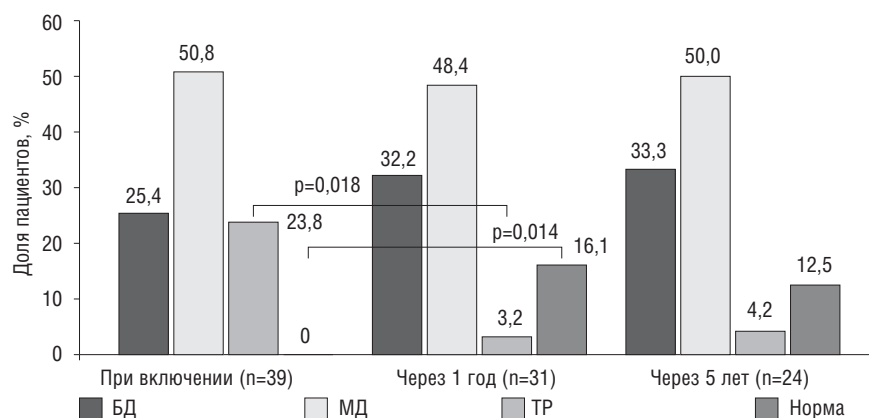


Рис. 2. Динамика ПР на фоне терапии РА БПВП (1-я группа)

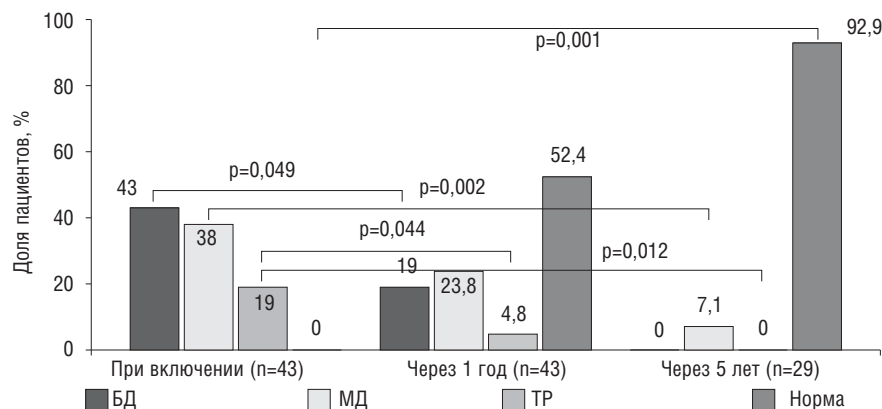


Рис. 3. Динамика ПР на фоне терапии БПВП+ПФТ (2-я группа)

ровали уже через год ($p=0,003$) и не возобновились через 5 лет ($p=0,011$). В данной группе при включении в исследование было два пациента (6,3%), у которых ПР не были выявлены. Через 1 год число пациентов без ПР незначимо увеличилось до 4 (13,8%; $p=0,28$) за счет излечения ТР в виде расстройств адаптации, но через 5 лет снизилось до 1 (4,8%; рис. 4). Средняя выраженность депрессии (по MADRS) в группе через 1 год и 5 лет существенно не изменилась, однако выраженность тревоги (по HAM-A) значимо снизилась уже через 1 год и сохранялась низкой через 5 лет (см. табл. 2). Частота КН в группе, несмотря на активную противовоспалительную терапию, статистически не значимо увеличилась в процессе наблюдения с 75 до 79,3% ($p=0,46$) через год и до 90% ($p=0,16$) – через 5 лет. Таким образом, терапия ГИБП в сочетании с БПВП существенно не влияет на встречаемость ПР из группы БД и МД, но приводит к регрессу расстройств адаптации и выраженности тревоги. Влияния на прогрессирование КН данная терапия также не оказывает.

В 4-й группе (БПВП+ГИБП+ПФТ) динамика ПР через 1 год и 5 лет была оценена у всех 9 пациентов. Несмотря на малочисленность данной группы, частота выявления БД через год снизилась в 2,5 раза [с 66,7 до 22,2%, отношение шансов – 2,5, 95% доверительный интервал (ДИ) = 0,30–20,3; $p=0,076$], через 5 лет – БД в группе не была выявлена ни у одного пациента ($p=0,004$). При этом частота МД в 4-й группе через год статистически не значимо увеличилась с 11,1 до 33,3%

($p=0,28$) за счет трансформации БД в МД. Данные изменения сохранялись и через 5 лет. ТР, выявлявшиеся у 22,2% пациентов данной группы при включении в исследование, полностью регрессировали через год и не возобновились через 5 лет ($p=0,23$). Через год в 4-й группе не имели признаков РТДС 44,5% пациентов, а через 5 лет – 66,7%. Данные различия были достоверны как через год ($p=0,041$), так и через 5 лет ($p=0,045$; рис. 5). Через 1 год и 5 лет средняя выраженность депрессии (по MADRS) и тревоги (по HAM-A) значимо снизились (см. табл. 2). Несмотря на существенный регресс частоты РТДС в данной группе, частота КН через год не изменилась (66,7%), а через 5 лет – статистически не значимо ($p=0,54$) снизилась до 57,1%.

Индекс DAS28 значимо ($p<0,05$) уменьшился в 4-й, 3-й и 2-й группах (через 1 год и 5 лет). В 1-й группе снижение данного показателя было статистически не значимым. Учитывая положительную динамику индекса активности РА, в большинстве групп было выполнено сравнение разностей средних значений этого показателя между группами исходно, через 1 год и через 5 лет. Статистически значимо более выраженное снижение активности по DAS28 было выявлено в 4-й, 3-й и 2-й группах по сравнению с 1-й. В 4-й группе уменьшение DAS28 было наиболее существенным (табл. 3).

Таким образом, добавление ПФТ в комплексную терапию РА значимо улучшает ее эффективность.

Обсуждение

РТДС и КН являются серьезной проблемой больных РА ввиду высокой частоты и негативного влияния на течение и прогноз заболевания [7, 38]. Частота РТДС варьирует в работах разных авторов от 15 до 89% [3, 7–10], что связано не только с особенностями выборки, но и с различными способами их диагностики. В большинстве исследований диагностика РТДС проводится с помощью опросников, которые, являясь достаточно субъективным инструментом оценки, как правило, занижают реальную частоту депрессивных и тревожных расстройств. Более объективным методом диагностики является полуструктурированное интервью, которое состоит из тематических блоков и содержит перечень обязательных аспектов, относительно которых должна быть получена информация. Полуструктурированное интервью занимает гораздо больше времени, но позволяет объективно диагностировать РТДС в соответствии с МКБ-10 [39]. Наша работа относится к тем немногим исследованиям, в которых диагностика РТДС проводилась с использованием и скрининговых опросников, и полуструктурированного интервью. По всей вероятности, более вы-

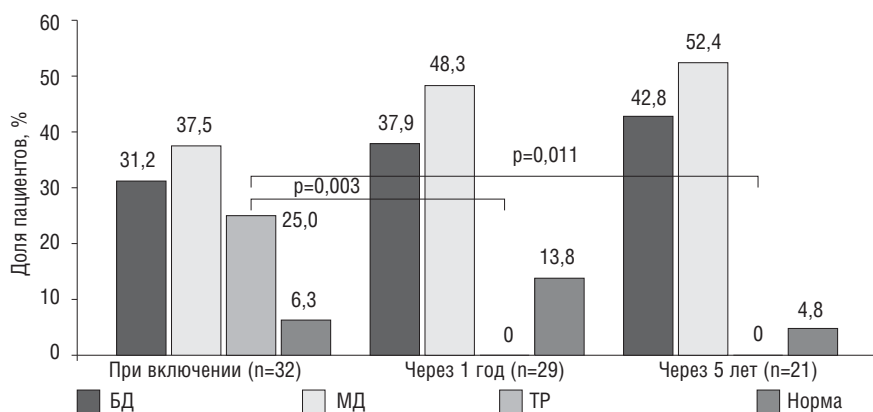


Рис. 4. Динамика ПР на фоне терапии БПВП+ГИБП (3-я группа)

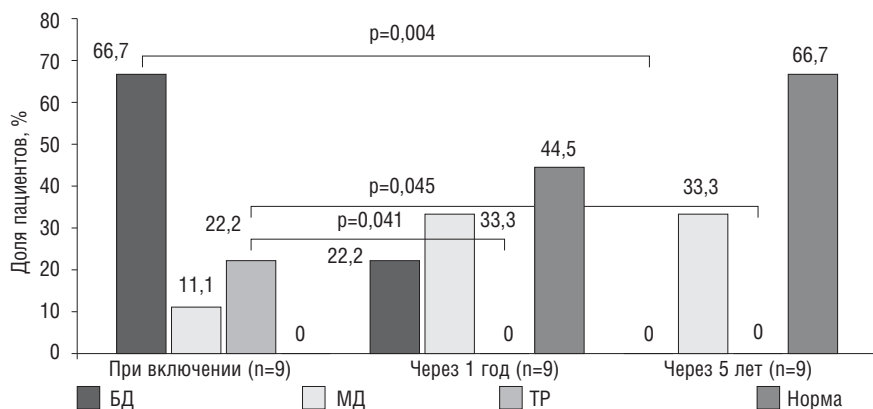


Рис. 5. Динамика ПР на фоне терапии БПВП+ГИБП+ПФТ (4-я группа)

Таблица 2 Динамика выраженности депрессии (MADRS) и тревоги (HAM-A) в зависимости от проводимой терапии

Показатели	Группа				p
	1-я – БПВП (n=39)	2-я – БПВП+ПФТ (n=43)	3-я – БПВП+ГИБП (n=32)	4-я – БПВП+ГИБП+ПФТ (n=9)	
MADRS:					
исходно	19,9±0,7	21,2±1,3	19,2±1,3	24,3±2,6	
через 1 год	20,7±1,1	15,0±1,6*	20,8±1,2	15,1±2,9*	p ₁₋₂ <0,001
через 5 лет	19,8±1,4	7,4±1,3*	20,8±1,2	11,1±2,4*	p ₁₋₄ <0,001
Δ ₅₋₁ MADRS	-0,7±1,0	-11,1±1,9	0,6±1,3	-12,6±2,8	p ₂₋₃ <0,001
					p ₃₋₄ <0,001
HAM-A:					
исходно	20,0±0,5	22,9±1,2	20,1±0,6	23,0±0,8	
через 1 год	17,2±0,7*	13,4±1,1*	16,4±0,8*	13,4±1,8*	p ₁₋₂ =0,001
через 5 лет	17,6±0,9*	10,0±0,9*	14,6±1,0*	11,5±1,6*	p ₁₋₄ =0,035
Δ ₅₋₁ HAM-A	-4,8±1,2	-11,5±1,6	-6,0±1,4	-10,3±2,0	p ₂₋₃ =0,014

Примечание. * – p<0,05 по сравнению с исходным значением шкалы.

сокая частота РТДС (96,1%) в нашей работе может быть обусловлена именно способом диагностики; кроме того, это число включает в себя все варианты ПР – БД и МД, ТР.

Несмотря на значимость РТДС и КН при РА, работ, посвященных терапии ПР при РА, крайне мало. Тем более практически отсутствуют работы, направленные на оценку динамики ПР и динамики активности РА на фоне стандартной противовоспалительной терапии и ПФТ. В нашем исследовании впервые в России предпринята попытка оценить динамику ПР и основных показателей активности РА на фоне различных схем терапии, в том числе изучалось влияние индивидуально подобранной ПФТ на эти показатели.

В недавнем метаанализе К.М. Fiest и соавт. [40] были суммированы данные из 8 существующих к настоящему времени исследований, в которых оценивалась динамика ПР у больных РА на фоне ПФТ. Наши данные полностью согласуются с результатами этой крупной работы и в чем-то дополняют их. Так, и наше исследование, и метаанализ К.М. Fiest демонстрируют существенный регресс депрессивных расстройств на фоне назначения ПФТ одновременно с отсутствием уменьшения выраженности симптомов депрессии без назначения ПФТ. Кроме того, на момент окончания нашего исследования в 1-й и 3-й группах, где больные не получали ПФТ, отмечен некоторый рост частоты депрессивных расстройств. В работе К.М. Fiest и соавт. сообщается о том, что к настоящему времени нет исследований надлежащего каче-

ства, оценивающих влияние ПФТ непосредственно на расстройства тревожного спектра, и наши результаты впервые позволили оценить динамику ТР на фоне ПФТ. Результаты нашей работы показывают, что ТР, так же как и депрессивные, хорошо поддаются лечению антидепрессантами и анксиолитиками и полностью регрессируют к концу первого года лечения.

При более детальном рассмотрении профилей больных в 1-й и 3-й группах, не получавших ПФТ, оказалось, что в обеих группах у некоторых пациентов с расстройством адаптации происходит регресс тревожной симптоматики на фоне стандартной терапии РА БПВП. В то же время у части пациентов отмечается конверсия расстройства адаптации в депрессивное расстройство. При этом у больных с депрессивными расстройствами их выраженность либо оставалась на прежнем уровне, либо усиливалась. Это позволяет сделать вывод о том, что расстройство адаптации – та промежуточная точка, после которой обратное развитие психиатрической патологии без ПФТ уже невозможно.

Интерес также представляет тот факт, что в 1-й и 3-й группах, где ПФТ не назначалась, но проводилась активная иммуносупрессивная и противовоспалительная терапия, в том числе ГИБП, выраженность депрессии по MADRS не изменилась, а частота депрессивных расстройств статистически не значимо, но увеличилась. Это наблюдение не соответствует данным литературы, в которых продемонстрировано небольшое, но значимое уменьшение выраженности симптомов депрессии у больных, по-

Таблица 3 Изменения средних значений индекса DAS28 в зависимости от терапии за 1 год и 5 лет наблюдения

Показатель	Через 1 год				Через 5 лет			
	группа				группа			
	1-я – БПВП (n=31)	2-я – БПВП+ПФТ (n=43)	3-я – БПВП+ГИБП (n=29)	4-я – БПВП+ГИБП+ПФТ (n=9)	1-я – БПВП (n=24)	2-я – БПВП+ПФТ (n=29)	3-я – БПВП+ГИБП (n=21)	4-я – БПВП+ГИБП+ПФТ (n=9)
ΔDAS28	-0,9±0,4	-1,7±0,4	-1,1±0,4	-2,1±0,9	-0,5±0,3	-1,7±0,3	-1,9±0,4	-3,4±0,7

Примечание. Через 1 год различия были недостоверны. Различия через 5 лет: p₁₋₂=0,008; p₁₋₃=0,006; p₁₋₄<0,001; p₂₋₄=0,021.

лучающих ГИБП. Так, в метаанализ R. Abbott и соавт. [23] вошло 7, а в метаанализ N. Kappelman и соавт. [25] — 20 работ, в которых изучалось, в частности, влияние ингибиторов ФНО α на симптомы тревоги и депрессии. Как отмечают авторы, только в одной из работ для оценки выраженности симптомов ПР использовался опросник Гамильтона, заполняемый врачом, в сочетании со шкалой депрессии Бека (BDI), в остальных — только опросники для самостоятельного заполнения больным: HADS, BDI, ZDS (шкала Цунга для самооценки депрессии), CES-D (шкала депрессии центра эпидемиологических исследований США) и PGWB (индекс общего психологического благополучия). При этом распространенность симптомов депрессии на момент включения в исследование в обоих метаанализах варьировала в значительных пределах (от 16 до 47% в первом исследовании, без указания конкретных цифр во втором исследовании).

Частично расхождение между результатами нашего и вышеупомянутых исследований может объясняться как применением разных методов диагностики ПР, так и разной длительностью наблюдения больных (в первой работе длительность наблюдения варьировала от 12 до 52 нед, во второй — от 4 до 54 нед, а в нашей работе она составила 5 лет). Что касается методов диагностики ПР, то принципиальное отличие нашей работы в том, что мы оценивали динамику не только выраженности депрессии и тревоги, которые сами по себе еще не являются диагнозом РТДС, но и динамику частоты конкретных нозологических форм РТДС, диагностированных в соответствии с МКБ-10.

Еще одним немаловажным наблюдением является тот факт, что в группах, где пациенты получали ПФТ, улучшилась приверженность терапии РА. В частности, не было самостоятельных, без согласования с врачом, отмен противоревматических препаратов, на динамическое обследование через год пришли 100% пациентов, через 5 лет — 67,4% во 2-й группе и 100% — в 4-й группе, в отличие от 1-й и 3-й групп, где через год были обследованы 79,5 и 91%, а через 5 лет — 61,5 и 66% пациентов соответственно. Данный феномен, а именно — низкая комплаентность больных с депрессией, является в определенной степени универсальным и наблюдается при многих хронических соматических заболеваниях и в отношении различных методов лечения, в том числе терапии ГИБП [41–44]. Определенную роль в снижении приверженности больных лечению могут играть КН, в частности, нарушения памяти и внимания [45]. Между тем сама по себе проблема оценки комплаентности больных и влияния на нее ПФТ представляет большой интерес, однако ввиду своей сложности и многогранности она не может быть рассмотрена в рамках данной работы [46].

Насколько нам известно, динамика КН у больных РА на фоне ПФТ в литературе ранее освещена не была. При этом данные о влиянии ПФТ РТДС на выраженность КН в литературе весьма противоречивы и варьируют от снижения выраженности КН до отсутствия какого-либо эффекта и даже повышения выраженности КН на фоне приема отдельных антидепрессантов [47–49]. В то же время G. Raftery и соавт. [4] на фоне 12-недельной терапии пациентов с РА ингибитором ФНО α адалимумабом наблюдали значимое улучшение когнитивных функций. В нашем исследовании ни в одной из групп статистически значимых различий в динамике КН получено не бы-

ло, однако во 2-й и 4-й группах, где проводилась ПФТ, доля больных с КН имеет тенденцию к уменьшению, а в группах без ПФТ — наоборот, процент больных с КН со временем несколько возрастает. Эти данные позволяют предположить, что назначение ПФТ за счет уменьшения выраженности тревожно-депрессивных симптомов благоприятно сказывается и на состоянии когнитивных функций, однако с увеличением длительности РТДС и КН возможность их обратного развития на фоне ПФТ снижается, и даже назначение нейролептиков и когнитивные тренинги не позволяют достичь значимых положительных результатов.

Частота шизотипического расстройства среди больных РА, согласно нашим данным, составила 10,2%. Нам не удалось найти исследований других авторов, посвященных ее изучению при РА. Между тем существуют данные о распространенности шизофрении при РА, она составляет порядка 0,2–0,9% [50–52]. И хотя грань между шизотипическим расстройством и шизофренией весьма тонка и является скорее условной, сравнение распространенности этих нозологий представляется некорректным.

Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, это небольшие размеры групп (особенно 4-й группы), вследствие чего статистическими методами удается обнаружить лишь значительные, очевидные различия. Во-вторых, определенные ограничения накладывает отсутствие промежуточных контрольных точек между 1-м и 5-м годами наблюдения, поскольку к 5-му году большинство больных уже завершили курс лечения ГИБП и ПФТ.

У нашего исследования есть также и ряд сильных сторон. В первую очередь, это наличие четырех групп испытуемых, получающих разные виды лечения и отобранных из единой когорты больных. Значительным преимуществом также является комплексный подход к диагностике ПР с применением полуструктурированного интервью и специфических диагностических тестов, а также длительный период наблюдения.

Заключение

Результаты данного исследования позволяют заключить, что депрессивные расстройства и КН при РА могут регрессировать только на фоне ПФТ. Тревожные расстройства адаптации, характеризующиеся небольшой выраженностью и длительностью тревожной симптоматики, — единственная форма РТДС, которая успешно излечивается на фоне противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии РА без ПФТ. В отсутствие ПФТ РТДС и КН неуклонно прогрессируют, несмотря на адекватную терапию РА.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 720 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guideline. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 720 p.].
- Никитина НМ, Афанасьев ИА, Романова ТА, Ребров АП. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения. Современная ревматология. 2015;9(1):39-43. [Nikitina NM, Afanasyev IA, Romanova TA, Rebrov AP. Specific features of comorbidity in rheumatoid arthritis patients in different follow-up years. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):39-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-39-41
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
- Raftery G, He J, Pearce R, et al. Disease activity and cognition in rheumatoid arthritis: an open label pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R263. doi: 10.1186/ar4108
- Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Герасимов АН и др. Факторы, влияющие на восприятие боли при ревматоидном артрите. Клиническая медицина. 2013;(3):54-61 [Lisitsyna TA, Veltishhev DJ, Gerasimov AN, et al. Factors affecting the perception of pain in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Medicina*. 2013;(3):54-61 (In Russ.)].
- Margaretten M, Julian L, Katz P, Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int J Clin Rheumatol*. 2011;6(6):617-23. doi: 10.2217/IJR.11.6
- Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ и др. Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):261-6 [Lisitsyna TA, Veltishhev DY, Seravina OF, et al. Proinflammatory cytokines and depression in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):261-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1498
- Gafvels C, Hägerström M, Rane K, et al. Depression and anxiety after 2 years of follow-up in patients diagnosed with diabetes or rheumatoid arthritis. *Health Psychol Open*. 2016;3(2):2055102916678107. doi: 10.1177/2055102916678107
- VanDyke MM, Parker JC, Smarr KL, et al. Anxiety in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;51:408-12. doi: 10.1002/art.20474
- Kekow J, Moots R, Khandker R, et al. Improvements in patient reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011;50:401-9. doi: 10.1093/rheumatology/keq327
- Фофанова ЮС, Лисицына ТА, Зельтень АЕ и др. Депрессивные расстройства у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2009;47(4):49-55 [Fofanova YS, Lisitsyna TA, Zeltyn AE, et al. Depressive disturbances in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(4):49-55 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1150
- Appenzeller S, Bertolo MB, Costallat LT. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2004 Jun;26(5):339-43.
- Bartolini M, Candela M, Brugnì M, et al. Are behaviour and motor performances of rheumatoid arthritis patients influenced by subclinical cognitive impairments? A clinical and neuroimaging study. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;14:491-7.
- Van Onna M, Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2016;17:184. doi: 10.1186/s12891-016-1038-3
- Shin SY, Julian L, Katz P. The relationship between cognitive function and physical function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:236-43. doi: 10.3899/jrheum.120871
- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
- Зельтень АЕ, Фофанова ЮС, Лисицына ТА и др. Хронический стресс и депрессия у больных ревматоидным артритом. Социальная и клиническая психиатрия. 2009;(2):69-75 [Zeltyn' AE, Fofanova JS, Lisitsyna TA, et al. Chronic stress and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Social'naja i Klinicheskaja Psihiatrija*. 2009;(2):69-75 (in Russ.)].
- Mattey DL, Dawes PT, Hassell AB, et al. Effect of psychological distress on continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2021-4. doi: 10.3899/jrheum.100050
- Абрамкин АА. Влияние коморбидных психических расстройств на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):339-45. [Abramkin AA. Impact of comorbid mental disorders on the efficiency of therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):339-45 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-339-345
- Couzin-Frankel J. Inflammation bares a dark side. *Science*. 2010;330(6011):1621-31. doi: 10.1126/science.330.6011.162
- Strain JJ, Blumenfeld M. Challenges for consultation-liaison psychiatry in the 21st Century. *Psychosomatics*. 2008;49:2. doi: 10.1176/appi.psy.49.2.93
- Schmidt FM, Lichtblau N, Minkwitz J, et al. Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity. *J Psychiatr Res*. 2014;55:29-34. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.04.021
- Abbott R, Whear R, Nikolaou V, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and metaanalysis of the effect on depression and anxiety. *J Psychosom Res*. 2015;79(3):175-84. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.04.008
- Bortolato B, Carvalho AF, Soczynska JK, et al. The involvement of TNF- α in cognitive dysfunction associated with major depressive disorder: An opportunity for domain specific treatments. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(5):558-76. doi: 10.2174/1570159X13666150630171433
- Kappelman N, Lewis G, Dantzer R, et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry*. 2016 Oct 18. doi: 10.1038/mp.2016.167. [Epub ahead of print].
- 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
- Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ, Горячев ДВ и др. Валидация русскоязычной версии HAQ. Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):59-65 [Amirdzhanova VN, Kojlubaeva GM, Goryachev DV, et al. Validation of the Russian version of HAQ. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(2):59-65 (In Russ.)].
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
- Montgomery SA, Asberg MA. New depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382

31. Лурия АР. Высшие корковые функции человека. Москва; 1962 [Luriya AP. *Vysshie korkovye funktsii cheloveka* [Higher cortical functions of man]. Moscow; 1962].
32. Херсонский БГ. Метод пиктограмм в психодиагностике психических заболеваний. Киев; 1988 [Khersonskiy BG. *Metod piktogramm v psikhodiagnostike psikhicheskikh zabolevaniy* [Method of pictograms in psychodiagnosis of mental illnesses]. Kiev; 1988].
33. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Краснов ВН, Насонов ЕЛ. Клинико-патогенетические взаимосвязи иммуновоспалительных ревматических заболеваний и психических расстройств. Клиническая медицина. 2014;(1):12-21 [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DJ, Krasnov VN, Nasonov EL. Clinical and pathogenetic associations between immuno-inflammatory rheumatic diseases and psychic disorders. *Klinicheskaya Meditsina* 2014;(1):12-21 (In Russ.)].
34. Зейгарник БВ. Патология мышления. Москва; 1962 [Zeygarnik BV. *Patologiya myshleniya* [Pathology of thinking]. Moscow; 1962].
35. Простые аналогии. Альманах психологических тестов. Москва; 1995. С. 127-30 [Proste analogii. *Al'manakh psikhologicheskikh testov* [Simple analogies. Almanac of psychological tests]. Moscow; 1995. P. 127-30].
36. Рубинштейн СЯ. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. Москва; 2004 [Rubinshteyn SYa. *Eksperimental'nye metodiki patopsikhologii i opyt primeneniya ikh v klinike* [Experimental methods of pathopsychology and experience of their application in the clinic]. Moscow; 2004].
37. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (text revision). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
38. Matcham F, Norton S, Scott DL, et al. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):268-78. doi: 10.1093/rheumatology/kev306
39. Harris LR, Brown GTL. Mixing interview and questionnaire methods: Practical problems in aligning data. *Pract Assess Res Evaluat*. 2010;15(1).
40. Fiest KM, Hitchon CA, Bernstein ChN, et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol: Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. Feb 2017. doi: 10.1097/RHU.0000000000000489 [Epub ahead of print].
41. Richards BL, Whittle SL, van der Heijde DM, Buchbinder R. The efficacy and safety of antidepressants in inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol*. 2012 Sep;90 Suppl:21-7. doi: 10.3899/jrheum.120338
42. Matthey DL, Dawes PT, Hassell AB, et al. Effect of psychological distress on continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2021-4. doi: 10.3899/jrheum.100050
43. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*. 2000;160(14):2101-7. doi: 10.1001/archinte.160.14.2101
44. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Frontiers Pharm*. 2013;4:91. doi: 10.3389/fphar.2013.00091
45. Lehan E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *Int J Nurs Stud*. 2007;44:1468-77. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2006.07.010
46. Nieuwlaet R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub4
47. Keefe RSE, McClintock SM, Roth RM, et al. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2014 Aug;75(8):864-76. doi: 10.4088/JCP.13r08609
48. Shilyansky C, Williams LM, Gyurak A, et al. Effect of antidepressant treatment on cognitive impairments associated with depression: a randomized longitudinal study. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(5):425-35. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00012-2
49. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review. *Psychol Bull*. 2013;139(1):81-132. doi: 10.1037/a0028727
50. Lauerma H, Lehtinen V, Joukamaa M, et al. Schizophrenia among patients treated for rheumatoid arthritis and appendicitis. *Schizophr Res*. 1998;29(3):255-61. doi: 10.1016/S0920-9964(97)00098-4
51. Chen S-J, Chao Y-L, Chen Ch-Yu, et al. Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: nationwide population-based study. *Brit J Psych*. 2012;200(5):374-80. doi: 10.1192/bjp.bp.111.092098
52. Chemerinski E, Triebwasser J, Roussos P, Siever LJ. Schizotypal personality disorder. *J Personal Disord*. 2013;27(5):652-79. doi: 10.1521/pedi_2012_26_053

Профилактика острой ревматической лихорадки: современные аспекты

Белов Б.С., Кузьмина Н.Н., Медынцева Л.Г.

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 115552

Контакты: Борис Сергеевич Белов;
belovbvor@yandex.ru

Contact:
Boris Belov;
belovbvor@yandex.ru

Поступила 09.06.17



Белов Б.С. – заведующий лабораторией изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Кузьмина Н.Н. – профессор, главный специалист в аппарате управления ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Медынцева Л.Г. – заведующая детским ревматологическим отделением ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции

1. Принципы первичной профилактики острой ревматической лихорадки.
2. Диагностика и дифференциальная диагностика А-стрептококковой инфекции глотки.
3. Современные подходы к фармакотерапии А-стрептококковой инфекции глотки.

Программа предупреждения острой ревматической лихорадки (ОРЛ) и повторных атак заболевания включает первичную и вторичную профилактику.

Основу первичной профилактики ОРЛ составляют мероприятия, направленные на повышение уровня естественного иммунитета и адаптационных возможностей организма по отношению к неблагоприятным условиям внешней среды, а также своевременная диагностика и адекватная антимикробная терапия А-стрептококковых инфекций глотки – ангины и фарингита. Вторичная профилактика направлена на предупреждение повторных атак и прогрессирования заболевания у лиц, перенесших ОРЛ, и предусматривает регулярное круглогодичное введение пенициллина пролонгированного действия (бензатина бензилпенициллина).

Ключевые слова: острая ревматическая лихорадка; профилактика; А-стрептококковый тонзиллит; антибиотикотерапия.

Для ссылки: Белов БС, Кузьмина НН, Медынцева ЛГ. Профилактика острой ревматической лихорадки: современные аспекты. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):403-408.

PREVENTION OF ACUTE RHEUMATIC FEVER: CURRENT ASPECTS

Belov B.S., Kuzmina N.N., Medyntseva L.G.

The program for the prevention of acute rheumatic fever (ARF) and recurrent attacks of the disease includes primary and secondary prevention.

The basis for the primary prevention of ARF are activities aimed at increasing the level of the body's innate immunity and adaptive responses to adverse environmental conditions, as well as the timely diagnosis and adequate antimicrobial therapy of group A streptococcus throat infections, such as sore throat and pharyngitis. Secondary prevention aims to prevent recurrent attacks and disease progression in individuals who have experienced ARF and provides regular twenty-four-hour administration of long-acting penicillin (benzathine benzylpenicillin).

Key words: acute rheumatic fever; prevention; group A streptococcal tonsillitis; antibiotic therapy.

For reference: Belov BS, Kuzmina NN, Medyntseva LG. Prevention of acute rheumatic fever: Current aspects. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):403-408 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-403-408>

Программа предупреждения острой ревматической лихорадки (ОРЛ) и повторных атак заболевания включает первичную и вторичную профилактику.

Основные цели **первичной профилактики** заключаются в следующем.

1. Мероприятия, направленные на повышение уровня естественного иммунитета и адаптационных возможностей организма по отношению к неблагоприятным условиям внешней среды. К ним относятся:

- раннее закаливание;
- полноценное витаминизированное питание;
- максимальное использование свежего воздуха;
- рациональная физкультура и спорт;
- борьба со скученностью в жилищах, детских дошкольных учреждениях, школах, училищах, вузах, общественных учреждениях;
- проведение комплекса санитарно-гигиенических мер, снижающих возможность стрептококкового инфицирования коллективов, особенно детских.

2. Своевременное и эффективное лечение острой и хронической рецидивирующей инфекции глотки, вызванной бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), — тонзиллита (ангины) и фарингита.

В типичных случаях **острый БГСА-ассоциированный тонзиллит** характеризуется острым началом, с повышением температуры до 37,5–39 °С, познабливанием или ознобом, головной болью, общим недомоганием, болью в горле, усиливающейся при глотании, нередко артралгии и миалгии. У детей могут быть тошнота, рвота, боль в животе. Развернутая клиническая картина наблюдается, как правило, на 2-е сутки с момента начала заболевания, когда общие симптомы достигают максимальной выраженности. При осмотре выявляется покраснение небных дужек, язычка, задней стенки глотки. Миндалины гипертрофированы, отечны, часто — с гнойным налетом желтовато-белого цвета. Налет рыхлый, пористый, легко удаляется шпателем с поверхности миндалин без кровотечения. У всех больных отмечаются уплотнение, увеличение и болезненность при пальпации шейных лимфатических узлов на уровне угла нижней челюсти (регионарный лимфаденит). В анализах крови — лейкоцитоз ($9-12 \cdot 10^9/\text{л}$), сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ (иногда — до 40–50 мм/ч), появление С-реактивного белка. Длительность периода разгара (без лечения) составляет примерно 5–7 дней. В дальней-

шем, при отсутствии осложнений, основные клинические проявления болезни (лихорадка, симптомы интоксикации, воспалительные изменения в миндалинах) быстро исчезают, нормализуется картина периферической крови. Симптомы регионарного лимфаденита могут сохраняться до 10–12 дней.

Диагноз БГСА-тонзиллита должен быть подтвержден микробиологическим исследованием мазка с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки. Однако у культурального метода имеется ряд недостатков: а) он не позволяет дифференцировать активную инфекцию от БГСА-носительства; б) для выполнения данного исследования требуется 2–3 сут; в) необходимо наличие сертифицированной микробиологической лаборатории и решение ряда организационных вопросов (доставка образцов, наличие персонала, обеспечение транспортом и др.); г) высока стоимость исследования.

В последние годы все большее распространение получают тестовые системы, основанные на иммунохроматографическом методе. Они позволяют определять БГСА-антиген в течение 5–7 мин и обладают высокой специфичностью и чувствительностью. В России подобный экспресс-тест (Стрептатест) зарегистрирован в 2010 г. Результаты маркетинговых исследований свидетельствуют о необходимости внедрения этого теста в широкую клиническую практику.

В настоящее время канадскими авторами [1] разработан и апробирован на большой группе пациентов клинический алгоритм, позволяющий при первом осмотре больного предположить наличие БГСА-инфекции глотки и, соответственно, решить вопрос о назначении эмпирической антимикробной терапии при невозможности выполнения микробиологического исследования (табл. 1).

Определение титров противострептококковых антител, в частности антистрептолизина-О (АСЛ-О), при обследовании больного с текущей БГСА-инфекцией глотки является малоинформативным. Повышение титров АСЛ-О начинается к концу 2-й недели и достигает максимума к 4–5-й неделе от начала болезни, т. е. в период, когда клиническая симптоматика БГСА-тонзиллита/фарингита практически полностью регрессирует. Также следует заметить, что нормальные значения этого показателя варьируют в зависимости от возраста больного, географического положения местности и сезона. Поэтому, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, верхняя граница нормы для противострептококковых антител не должна превышать более чем на 20% уровень популяционных данных, полученных от здоровых лиц определенной возрастной группы, проживающих в конкретном регионе с учетом времени года. Необходимо, чтобы для каждой серии новых исследований в качестве контроля использовали стандартизованные сыворотки с известным титром противострептококковых антител.

С другой стороны, динамическое повышение титров АСЛ-О в достаточной степени подтверждает перенесенную А-стрептококковую инфекцию глотки, что является важным компонентом в диагностике ОРЛ. При отсутствии ответа на стрептококковый антиген в сочетании с негативными данными микробиологического исследования диагноз ОРЛ представляется маловероятным. Однако уровень стрептококковых антител может быть нормальным, если между началом ОРЛ и проведением исследования прошло более 2 мес. Чаще всего это наблюдают у больных с ревма-

Таблица 1 Шкала McIsaac для диагностики БГСА-тонзиллита/фарингита [1]

Критерий	Оценка, баллы
Лихорадка ≥ 38 °С	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность подчелюстных лимфатических узлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст, годы:	
<15	1
15–45	0
>45	–1

Примечание. Алгоритм назначения антибактериальной терапии (АБТ) при отсутствии условий для микробиологического исследования: 0–1 балл – АБТ не показана; 2 балла – АБТ по усмотрению врача; 3–5 баллов – АБТ.

тической хореей. Подобную закономерность наблюдают и у пациентов с поздним ревматическим кардитом.

Следует отметить, что повышение титров АСЛ-О отражает только контакт макроорганизма с БГСА-инфекцией и отнюдь не является признаком активного ревматического процесса. Указанный феномен, выявленный однократно во время диспансеризации у здоровых лиц, не рассматривается в качестве показателя к антибактериальной терапии. Кроме того, повышенные титры АСЛ-О могут наблюдаться при инфекциях, вызванных стрептококками из группы С или G, которые никакого отношения к ОРЛ не имеют.

Дифференциальная диагностика острого БГСА-тонзиллита, основанная только на клинических признаках, нередко представляет достаточно трудную задачу даже для опытных врачей. Однако необходимо отметить, что наличие респираторных симптомов (кашель, ринит, охриплость и др.), а также сопутствующие конъюнктивит, стоматит или диарея более характерны для вирусной этиологии острого тонзиллита. У больных острым БГСА-тонзиллитом не обнаруживается высыпаний на коже и слизистых оболочках, в то время как при скарлатине наблюдается диффузная кожная эритема, бледнеющая при надавливании. Но наиболее характерными признаками скарлатины являются бледность вокруг рта на фоне общей красноты лица, ярко-красный («малиновый») язык, симптом Пастиа (темно-красные линии сливающихся петехий на сгибах и в складках кожи), а также обильное шелушение ранее пораженной кожи после снижения температуры. При локализованной дифтерии ротоглотки налет с миндалин снимается с трудом, не растирается на предметном стекле, не растворяется в воде, а медленно оседает на дно сосуда; после удаления налета отмечается кровоточивость подлежащих тканей. Ангинозная форма инфекционного мононуклеоза, как правило, начинается с распространенного поражения лимфатических узлов (шейных, затылочных, подмышечных, абдоминальных, паховых), симптоматика тонзиллита развивается на 3–5-й день болезни, при исследовании периферической крови выявляется лейкоцитоз с преобладанием мононуклеаров (до 60–80%). Ангина Симановского–Плаута–Венсана характеризуется слабо выраженными признаками общей интоксикации и явлениями одностороннего язвенно-некротического тонзиллита, при этом возможно распространение некротического процесса на мягкое и твердое небо, десны, заднюю стенку глотки и гортань.

Следует отметить, что немотивированная задержка восстановления трудоспособности, слабость, нестойкий субфебрилитет, артралгии, сердцебиения, нерезко повышенная СОЭ, сохраняющиеся после перенесенного тонзиллита, в сочетании с повышением титров противострептококковых антител могут свидетельствовать о дебюте ОРЛ.

Показано, что в 1/3 случаев ОРЛ является следствием БГСА-тонзиллита, протекающего со стертой клинической симптоматикой (удовлетворительное общее состояние, температура тела нормальная или субфебрильная, небольшое чувство першения в глотке, исчезающее через один-два дня), когда большинство больных не обращаются за медицинской помощью, а проводят лечение самостоятельно без применения соответствующих антибиотиков.

В связи с вышеизложенным точный диагноз и обязательная рациональная антибиотикотерапия БГСА-тонзиллита по-прежнему играют важнейшую роль как в контроле за распространением данной инфекции, так и в профилактике ОРЛ.

Основными принципами для выбора антибиотика при БГСА-инфекции глотки являются следующие: эффективность, безопасность, антимикробный спектр (узкий или широкий), режим дозирования, комплаентность (соблюдение предписанной схемы терапии) и стоимость.

Несмотря на то что БГСА сохраняет практически полную чувствительность к β -лактамам антибиотикам, в последние годы отмечаются определенные проблемы в терапии тонзиллитов, вызванных этим микроорганизмом. Одной из возможных причин этого может быть гидролиз пенициллина специфическими ферментами — β -лактамазами, которые продуцируются микроорганизмами — ко-патогенами (золотистый стафилококк, гемофильная палочка и др.), присутствующими в глубоких тканях миндалин, особенно при наличии хронических воспалительных процессов в последних.

Таким образом, препараты пенициллинового ряда остаются средствами выбора только при лечении острого БГСА-тонзиллита (табл. 2). На сегодняшний день оптимальным препаратом из группы оральных пенициллинов является амоксициллин, который по противострептококковой активности аналогичен ампициллину и феноксиметилпенициллину, но существенно превосходит их по своим фармакокинетическим характеристикам, отличаясь большей биодоступностью (95; 40 и 50% соответственно) и меньшей степенью связывания с сывороточными белками (17; 22 и 80%, соответственно).

Применение феноксиметилпенициллина представляется оправданным только у младшего контингента больных, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии, а также несколько большую комплаентность, контролируемую со стороны родителей, чего нельзя сказать о подростках. Кроме того, не следует забывать о специфическом феномене аминопенициллин-ассоциированной кожной сыпи у больных инфекционным мононуклеозом, частота развития которой в современных условиях составляет 29,5% [2]. Поэтому феноксиметилпенициллин рассматривается как препарат выбора в ситуациях, когда у пациента с острым тонзиллитом невозможно быстро исключить диагноз инфекционного мононуклеоза по имеющимся клиническим и лабораторным признакам, а также провести микробиологическое исследование или экспресс-тест на БГСА.

Назначение ампициллина в пероральной форме для лечения БГСА-тонзиллита, а также инфекций дыхательных путей иной локализации в настоящее время большинством авторов признано нецелесообразным по причине неудовлетворительных фармакокинетических характеристик препарата (в первую очередь — низкой биодоступности).

Назначение однократной инъекции бензатин-пенициллина целесообразно в следующих случаях: а) низкая исполнительность больных, б) ОРЛ и/или хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) в анамнезе у ближайших родственников; в) неблагоприятные социально-бытовые условия (фактор скученности); г) вспышки БГСА-инфекции в организованных коллективах; д) невозможность перорального приема.

При непереносимости β -лактамов антибиотиков показано назначение макролидов (спирамицин, азитромицин, кларитромицин, mideкамицин). Наряду с высокой противострептококковой активностью, преимуществами этих препаратов являются: способность создавать высокую тканевую концентрацию в очаге инфекции, более корот-

кий (в частности, для азитромицина) курс лечения, хорошая переносимость. Применение эритромицина — первого представителя антибиотиков данного класса — в настоящее время существенно снизилось, особенно в терапевтической практике, поскольку он наиболее часто, по сравнению с другими макролидами, вызывает нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные его стимулирующим действием на моторику желудка и кишечника.

На рубеже XX–XXI вв. приобретенная устойчивость БГСА к эритромицину была распространена достаточно высоко и в ряде стран Европы превышала 20%. Исследования, выполненные в Финляндии, Испании, Италии, Германии, Бельгии, подтвердили, что эта устойчивость, как правило, ассоциируется с потреблением макролидов и является управляемым процессом. Ограничение применения макролидов привело к 2–4-кратному снижению уровня резистентности БГСА к этим препаратам.

По данным многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС-3, в России за период 2006–2009 гг. резистентность БГСА к макролидам была следующей: эритромицин — 0,8%, кларитромицин — 3,3%, азитромицин — 10%, спирамицин — 1,4%, джозамицин — 1,7%, мидекамицин — 4,1% [3]. Однако эти данные отнюдь не являются поводом для применения макролидов в качестве препаратов выбора для лечения БГСА-инфекций глотки.

В условиях нарастающей резистентности БГСА к макролидам последние необходимо рассматривать лишь как альтернативные средства для лечения А-стрептококкового тонзиллита и назначать их только больным с аллергией на β -лактамы. Несоблюдение данного требования, т. е. широкое применение макролидов в качестве стартовой эмпирической терапии БГСА-инфекции глотки, может повлечь за собой весьма серьезные последствия вплоть до развития ОРЛ.

Антибиотики-линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) назначают при БГСА-тонзиллите только при непереносимости как β -лактамов, так и макролидов. Широкое применение этих препаратов при данной нозологической форме не рекомендуется. Известно, что при частом применении оральных пенициллинов чувствительность к ним со стороны зеленящих стрептококков, локализуемых в ротовой полости, существенно снижается. Поэтому у данной категории пациентов, среди которых достаточно большое количество больных с ХРБС, линкозамиды рассматриваются как препараты первого ряда для профилактики инфекционного эндокардита при выполнении стоматологических манипуляций.

При наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими β -лактамазы, достаточно высока. В этих случаях лечение проводят ингибитор-защищенными пенициллинами (амоксиклав/клавуланат) или оральными цефалоспорином второго поколения (цефуроксим-аксетил), а при непереносимости β -лактамов антибиотиков — линкозамиды (табл. 3). Указанные антибиотики также являются препаратами второго ряда для случаев безуспешной пенициллинолечения острого БГСА-тонзиллита (что чаще встречается при использовании феноксиметилпенициллина). Универсальной же схемы, обеспечивающей 100% элиминацию БГСА из носоглотки, в мировой клинической практике не имеется.

Необходимо отметить, что применение тетрациклинов, сульфаниламидов, ко-тримоксазола (бисептола) и хлорамфеникола при БГСА-инфекции глотки в настоящее время не оправдано из-за высокой частоты резистентности и, следовательно, низких показателей эффективности терапии. Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) также не должны назначаться при БГСА-инфекции глотки по причине их низкой природной противострептококковой активности. Фторхинолоны второго поколения (так называемые респираторные — левофлоксацин, моксифлоксацин), несмотря на их высокую противострептококковую активность, не показаны для стандартного лечения БГСА-инфекций глотки из-за

Таблица 2 Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите [2]

Антибиотики	Суточная доза (кратность)		Длительность, дни
	взрослые	дети	
Пенициллины:			
бензатин-пенициллин	2,4 млн ЕД	1,2 млн ЕД	Однократно
феноксиметилпенициллин ¹	1,5 г (3)	0,75 г (3)	10
амоксиклавлин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	10
Цефалоспорины:			
цефадроксил	1 г (2)	30 мг/кг (1–2)	10
При непереносимости β-лактамных антибиотиков			
Макролиды:			
спирамицин	6 млн ЕД (2)	3 млн ЕД (2)	10
азитромицин	0,5 г в 1-й день, затем 0,25 г (1) ²	12 мг/кг (1) ²	5
кларитромицин	0,5 г (2)	15 мг/кг (2)	10
мидекамицин	1,2 г (3)	50 мг/кг (3)	10
джозамицин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	10
эритромицин ³	1,5 г (3)	40 мг/кг (3)	10
При непереносимости макролидов и β-лактамных антибиотиков			
Линкозамиды:			
линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10
клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10

Примечания. ¹Рекомендуется преимущественно для лечения детей, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии; ²схемы одобрены FDA (Управлением по контролю качества продуктов и лекарственных средств США); ³для эритромицина характерно наиболее частое, по сравнению с другими макролидами, развитие побочных реакций, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

Таблица 3 Антибактериальная терапия рецидивирующего БГСА-тонзиллита [2]

Антибиотик	Суточная доза		Длительность, дни
	взрослые	дети	
Амоксиклав/клавуланат	1,875 г в 3 приема	40 мг/кг в 3 приема	10
Цефуроксим-аксетил	0,5 г в 2 приема	20 мг/кг в 2 приема	10
Клиндамицин	0,6 г в 4 приема	20 мг/кг в 3 приема	10
Линкомицин	1,5 г в 3 приема	30 мг/кг в 3 приема	10

широкого спектра антимикробного действия (что может послужить побудительным моментом к формированию резистентности к этим препаратам со стороны других возбудителей инфекций), менее благоприятного (по сравнению с пенициллином) профиля нежелательных лекарственных реакций, а также более высокой стоимости.

В условиях умеренного климата в зимне-весенний период около 20% детей школьного возраста могут быть бессимптомными носителями глоточной БГСА-инфекции. При этом на фоне БГСА-колонизации (которая может длиться ≥ 6 мес) возможно развитие интеркуррентного вирусного фарингита. В большинстве случаев БГСА-носительства антибактериальная терапия не показана. Однако существуют особые ситуации, при которых назначение антибиотиков оправдано: 1) в период вспышки ОРЛ, постстрептококкового гломерулонефрита или инвазивных БГСА-инфекций в данном регионе; 2) во время вспышки БГСА-тонзиллита/фарингита в закрытых и полужакрытых коллективах (воинские части, интернаты и т. п.); 3) при наличии ОРЛ в анамнезе у пациента или ближайших родственников; 4) в семье, члены которой излишне обеспокоены в отношении БГСА-инфекции; 5) при определении показаний к тонзиллэктомии по причине БГСА-носительства [4]. В указанных случаях целесообразны 10-дневные курсы лечения амоксициллин/клавуланатом или клндамицином.

Следует подчеркнуть, что широкое применение стрептококкового фага в терапии БГСА-инфекций глотки в настоящее время ограничено в силу следующих обстоятельств.

1. Важным условием эффективной фаготерапии является предварительное определение фагочувствительности возбудителя (выделение от больных штаммов стрептококков, чувствительных к стрептококковому бактериофагу). Отсюда следует необходимость наличия сертифицированной микробиологической лаборатории, способной быстро (!) выполнить настоящее исследование.

2. Стрептококковый бактериофаг выпускается в жидкой лекарственной форме. В связи с этим при пероральном приеме происходит частичная инактивация препарата кислой средой желудка. При местном применении в виде ватных тампонов, смоченных раствором фага и накладываемых на область миндалин, помимо неудобств для больного, возможно тампонирование дыхательных путей (особенно у детей) с развитием асфиксии. Применение препарата в виде ингаляций или орошений как единственного метода лечения ангины представляется малоэффективным, поскольку лекарство быстро смывается слюной при глотании.

3. Не разработаны схемы, дозы и длительность лечения стрептококковыми фагами. Какие-либо методические рекомендации по этому поводу отсутствуют, вероятно, в силу того, что сравнительные контролируемые исследования не проводились. В инструкции по применению препарата вся информация по этому поводу ограничивается сроком лечения — 7–20 дней.

Таким образом, применение стрептококкового фага при БГСА-инфекциях глотки не возбраняется, но обязательно **вместе** с системной антибиотикотерапией (а не вместо последней!).

Вторичная профилактика направлена на предупреждение повторных атак и прогрессирования заболевания у лиц, перенесших ОРЛ, и предусматривает регулярное круглогодичное введение пенициллина пролонгированного действия (бензатина бензилпенициллина). Препарат вводят внутримышечно детям с массой тела до 27 кг в дозе 600 тыс. ЕД 1 раз в 3 нед, детям с массой тела > 27 кг — 1,2 млн ЕД 1 раз в 3 нед, подросткам и взрослым — 2,4 млн ЕД 1 раз в 3 нед.

Длительность вторичной профилактики (которую следует начинать еще в стационаре) для каждого пациента устанавливается индивидуально и, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, определяется наличием факторов риска повторных атак ОРЛ. К этим факторам относятся:

- возраст больного,
- наличие ХРБС,
- время от момента первой атаки ОРЛ,
- число предыдущих атак,
- фактор скученности в семье,
- семейный анамнез, отягощенный по ОРЛ/ХРБС,
- социально-экономический и образовательный статус больного,
- риск распространения стрептококковой инфекции в регионе,
- профессия и место работы больного (школьные учителя, врачи, лица, работающие в условиях скученности).

Как правило, длительность вторичной профилактики должна составлять:

а) для лиц, перенесших ОРЛ без кардита (артрит, хорея), — не менее 5 лет после последней атаки или до 21-летнего возраста (по принципу «что дольше»);

б) в случаях излеченного кардита без формирования порока сердца — не менее 10 лет после последней атаки или до 21-летнего возраста (по принципу «что дольше»);

в) для больных с пороком сердца (в том числе после оперативного лечения) — не менее 10 лет после последней атаки или до 40-летнего возраста (по принципу «что дольше»), в ряде случаев — пожизненно.

В настоящее время препарат бициллин-5 (смесь 1,2 млн ЕД бензатин бензилпенициллина и 300 тыс. ЕД новокаиновой соли бензилпенициллина) рассматривается как не соответствующий фармакокинетическим требованиям, предъявляемым к превентивным препаратам, и не является приемлемым для проведения полноценной вторичной профилактики ОРЛ.

Широко практиковавшееся ранее ежедневное применение эритромицина у больных с ОРЛ в анамнезе и непереносимостью β -лактамов антибиотиков на сегодняшний день нуждается в пересмотре из-за повсеместного на-

Таблица 4 Рекомендации ESC по профилактике ИЭ для стоматологических процедур высокого риска у больных ХРБС [5]

Ситуация	Антибиотик	Однократная доза за 30–60 мин до процедуры	
		взрослые	дети
Стандартная схема	Амоксициллин или ампициллин*	2 г внутрь или в/в	50 мг/кг внутрь или в/в
Аллергия на пенициллин или ампициллин	Клндамицин	600 мг внутрь или в/в	20 мг/кг внутрь или в/в

Примечание. в/в — внутривенно. *Альтернативно — цефалексин 2 г внутрь для взрослых или 50 мг/кг внутрь для детей, цефазолин или цефтриаксон 1 г в/в для взрослых или 50 мг/кг в/в для детей. Цефалоспорины не следует применять у больных с анафилаксией, ангионевротическим отеком или крапивницей после применения пенициллина или ампициллина вследствие перекрестной аллергии.

растания резистентности БГСА к макролидам. В качестве альтернативы у данной категории пациентов может рассматриваться своевременное курсовое лечение макролидами каждого случая БГСА-тонзиллита/фарингита.

Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества (ESC), больные с ХРБС, перенесшие кардиохирургическое вмешательство и имеющие искусственные клапаны сердца или оперированные сердечные клапаны (пластика) с использованием любых протезных материалов, подлежат антибиотикопрофилактике инфекционного эндокардита (ИЭ) перед стоматологическими процедурами с максимально высоким риском бактериемии (манипуляции на деснах или периапикальной области зубов, перфорации слизистой оболочки полости рта; табл. 4).

Эксперты ESC подчеркивают, что схема приема антибиотиков, назначаемых с целью профилактики рецидивов ОРЛ, не соответствует таковой для предупреждения

ИЭ. У больных, длительно получавших препараты пенициллина для профилактики рецидивов ОРЛ, существует высокая вероятность носительства зеленеющих стрептококков, относительно устойчивых к антибиотикам данной группы. Этим больным для профилактики ИЭ рекомендуется клиндамицин.

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

- McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ*. 2000;163(7):811-5.
- Насонова ВА, Белов БС, Страчунский ЛС и др. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 1999;(1):78-82 [Nasonova VA, Belov BS, Strachunskij LS, et al. Antibacterial therapy of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Terapiya*. 1999;(1):78-82 (In Russ.)].
- Азовскова ОВ, Иванчик НВ, Дехнич АВ и др. Динамика антибиотикорезистентности респираторных штаммов *Streptococcus pyogenes* в России за период 1999–2009 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012;14(4):309-21 [Azovskova OV, Ivanchik NV, Dekhnich AV, et al. Dynamics of
- antibiotic resistance of respiratory strains *Streptococcus pyogenes* in Russia for the period 1999-2009. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2012;14(4):309-21 (In Russ.)].
- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):e86-102. doi: 10.1093/cid/cis847
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319

Вопросы для самоконтроля (допускается только один вариант правильного ответа)

- Что из перечисленного входит в алгоритм клинической диагностики БГСА-тонзиллита?
А. Тошнота
Б. Головная боль
В. Боль в животе
Г. Регионарная лимфаденопатия
Д. Артралгии
- Что наиболее характерно для вирусной этиологии острого тонзиллита?
А. Эритематозные высыпания на коже
Б. Охриплость
В. Боль в горле при глотании
Г. Гнойный налет на миндалинах
Д. Все перечисленное неверно
- Какой антибиотик является препаратом первого ряда для лечения острого БГСА-тонзиллита?
А. Кларитромицин
Б. Линкомицин
В. Ко-тримоксазол
Г. Амоксициллин
Д. Ципрофлоксацин
- Какой антибиотик является препаратом первого ряда для лечения рецидивирующего БГСА-тонзиллита?
А. Кларитромицин
Б. Линкомицин
В. Амоксициллин-клавуланат
Г. Амоксициллин
Д. Ципрофлоксацин
- Какой антибиотик не применяют для лечения острого БГСА-тонзиллита?
А. Кларитромицин
Б. Линкомицин
В. Ко-тримоксазол
Г. Азитромицин
Д. Цефуроксим-аксетил
- Какова длительность вторичной профилактики для лиц, перенесших ОРЛ без кардита?
А. 1 год
Б. 3 года
В. 5 лет
Г. 10 лет
Д. Пожизненно
- Какой из препаратов применяют для профилактики инфекционного эндокардита у больных ХРБС перед стоматологическими манипуляциями?
А. Кларитромицин
Б. Ко-тримоксазол
В. Ципрофлоксацин
Г. Фосфомидин
Д. Клиндамицин
- Какова длительность приема антибиотиков с целью профилактики ИЭ у больных ХРБС?
А. Однократно
Б. 3 дня
В. 5 дней
Г. 7 дней
Д. 10 дней

Ответы — на с. 435

Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени

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@iramn.ru

Contact:
Evgeny Nasonov;
nasonov@iramn.ru

Поступила 17.07.17



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

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением, а нередко и с нежелательными лекарственными реакциями (НЛР). Однако, несмотря на большие успехи в ранней диагностике и лечении РА, приведшие к кардинальному улучшению прогноза у многих пациентов, проблема фармакотерапии РА далека от разрешения. Это определяется отсутствием «чувствительных» и «специфических» «диагностических» и «прогностических» биомаркеров на ранней стадии заболевания и, что самое главное, гетерогенностью механизмов иммунопатогенеза как в дебюте, так и в процессе прогрессирования РА, затрудняющими персонализацию терапии у пациентов. Селективное блокирование медиаторов воспаления с использованием инновационных лекарственных препаратов нередко ассоциируется с «первичной» неэффективностью, «вторичной» резистентностью, развитием генерализованной иммуносупрессии, парадоксальной активацией аутоиммунного процесса и утяжелением течения сопутствующих коморбидных заболеваний. В то же время поиск новых «мишеней» для фармакотерапии РА затруднен, поскольку характер иммунопатологических нарушений у пациентов может существенно отличаться от воспалительного процесса, который имеет место при моделировании артрита у лабораторных животных. В статье обсуждаются новые препараты, применяемые в ревматологии для лечения РА или находящиеся на разных стадиях «преклинических» или клинических исследований: ингибиторы фактора некроза опухоли α , интерлейкина 6 (ИЛ6), ИЛ17, анти-В-клеточная терапия, биспецифические антитела, блокаторы JAK (и других сигнальных молекул), биоэлектронная активация блуждающего нерва, иммунотерапия дендритными клетками и другие виды терапии, а также подходы к вторичной профилактике РА у пациентов с недифференцированным артритом и «клинически подозрительной артралгией», имеющих высокий риск развития РА. Расшифровка механизмов патогенеза РА и хронического воспалительного процесса, в целом, создала предпосылки для разработки новых лекарственных препаратов для профилактики и лечения этого заболевания, внедрение которых в клиническую практику должно привести к кардинальному улучшению прогноза при этом заболевании.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; цитокины.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409–419.

PHARMACOTHERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: NEW STRATEGY, NEW TARGETS

Nasonov E.L.^{1,2}

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic immunoinflammatory (autoimmune) disease manifested by progressive joint destruction, systemic inflammation of the internal organs, and a wide range of comorbidities associated with chronic inflammation and frequently with adverse drug reactions. However, despite the major advances in the early diagnosis and treatment of RA, which have led to the radical improvement of prognosis in many patients, the problem of pharmacotherapy for RA is far from being solved. This is determined by a lack of sensitive and specific diagnostic and prognostic biomarkers in the early stage of the disease and, most importantly, by the heterogeneity of immunopathogenesis mechanisms in both at the onset of RA and during its progression, which make the personalization of therapy difficult in the patients. Selective block of inflammatory mediators with innovative medicines is frequently associated with primary inefficiency, secondary drug resistance, the development of generalized immunosuppression, the paradoxical activation of an autoimmune process, and the aggravation of comorbidities. At the same time, it is difficult to search for new RA pharmacotherapy targets since the nature of immunopathological disorders in patients can be substantially different from the inflammatory process that takes place when simulating arthritis in laboratory animals. The paper discusses the novel drugs that are used in rheumatology to treat RA or tested in different phases of preclinical or clinical trials, such as tumor necrosis factor- α inhibitors, interleukin-6 (IL-6), IL-17, anti-B cell therapy, bispecific antibodies, blockers of JAK (and other signaling

molecules), bioelectronic vagus nerve activation, dendritic cell-based immunotherapy, and other therapies, as well as approaches to secondary prevention of RA in patients with undifferentiated arthritis and clinically suspect arthralgia, who are at high risk for RA. Decoding the mechanisms underlying the pathogenesis of RA and a chronic inflammatory process as a whole has created preconditions for the design of novel medications for the prevention and treatment of this disease, the introduction of which into clinical practice should lead to a radical improvement of prognosis in this disease.

Key words: rheumatoid arthritis; biological agents; cytokines.

For reference: Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):409–419 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-409-419>

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуно-воспалительное (аутоиммунное) заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением, а нередко и с нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) [1, 2]. Патогенез РА определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе врожденного и приобретенного иммунитета, которые выявляются задолго до развития клинических симптомов болезни [2, 3]. Эволюция РА включает несколько последовательно (или дискретно) развивающихся стадий: «преклинические», которые трансформируются в «симптоматические», завершающиеся формированием клинко-лабораторного симптомокомплекса, характерного для раннего, а затем развернутого РА [4, 5]. В течение последнего десятилетия, благодаря расшифровке ведущих механизмов иммунопатогенеза РА для лечения этого заболевания разработан (и продолжает разрабатываться) широкий спектр инновационных лекарственных препаратов. К ним относятся генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): моноклональные антитела (мАТ) и рекомбинантные белки, блокирующие активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов — и новые синтетические препараты (так называемые «малые молекулы»), интерферирующие с внутриклеточными сигнальными белками, которые регулируют синтез медиаторов воспаления [2, 6]. Наряду с разработкой новых лекарственных препаратов, совершенствуется стратегия фармакотерапии РА, сформулированная в рамках концепции «Лечение до достижения цели — Treat to Target». Она базируется на ранней диагностике РА, определяющей возможность инициации активной тщательно контролируемой (tight control) противовоспалительной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ), а при необходимости — ГИБП, начиная с дебюта болезни («окно возможности») [7–9] и даже на «преклинической» стадии в рамках вторичной профилактики этого заболевания.

Однако, несмотря на большие успехи в ранней диагностике и лечении РА, приведшие к кардинальному улучшению прогноза у многих пациентов [1], проблема фармакотерапии РА далека от разрешения [9]. Это определяется отсутствием чувствительных и специфичных «диагностических» и «прогностических» биомаркеров на ранней стадии заболевания и, что самое главное, гетерогенностью механизмов иммунопатогенеза как в дебюте, так и в процессе прогрессирования РА, затрудняющими персонализацию терапии у пациентов [10–12]. Более того, стало очевидным, что селективное блокирование медиаторов воспаления с использованием инновационных лекарственных препаратов нередко ассоциируется с «первичной» неэффектив-

ностью, «вторичной» резистентностью, развитием генерализованной иммуносупрессии (как это может наблюдаться на фоне лечения БПВП и глюкокортикоидами), парадоксальной активации аутоиммунного процесса и утяжелением течения сопутствующих коморбидных заболеваний. В то же время поиск новых «мишеней» для фармакотерапии РА затруднен, поскольку характер иммунопатологических нарушений у пациентов может существенно отличаться от воспалительного процесса, который имеет место при моделировании артрита у лабораторных животных [13, 14].

Характеристика основных инновационных лекарственных препаратов, применяемых в ревматологии для лечения РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) или находящихся на разных стадиях «преклинических» или клинических исследований, представлена в табл. 1. Рассмотрим основные из них.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α

Препараты, ингибирующие ФНО α , используются для лечения РА в течение многих лет и фактически являются родоначальниками направления терапии, связанного с применением ГИБП при этом заболевании [15]. Ингибиторы ФНО α оказывают многообразные эффекты на ревматоидное воспаление: подавление активации стромальных клеток, выживаемости воспалительных клеток, синтеза воспалительных медиаторов (цитокины, хемокины, липидные медиаторы), матриксных металлопротеиназ (ММП), ангиогенеза (активация эндотелиальных клеток, неоваскуляризация, экспрессия клеточных молекул адгезии), лимфоангиогенеза, костного метаболизма (остеокласт-опосредованная костная резорбция), гиперноцицепции (центральная и периферическая сенситизация нейронов и др.), нормализация функции Т_{рег} [16]. В то же время необходимо принимать во внимание важнейшие гомеостатические функции ФНО α — защиту от экзогенных и эндогенных патогенов, участие в органогенезе и лимфогенезе, регенерации тканей (нервная и хрящевая ткань, ремоделирование кардиомиоцитов и др.), подавление туморогенеза, иммунорегуляция (десенситизация макрофагов, апоптоз «воспалительных» клеток). Очевидно, что подавление гомеостатических эффектов ФНО α может приводить к развитию характерных для ингибиторов ФНО α НЛР: инфекционные осложнения (в том числе оппортунистические инфекции), реактивация туберкулезной инфекции, индукция аутоиммунных реакций (волчаночно-подобный синдром, демиелинизация, Пс, саркоидоз), увеличение риска возникновения злокачественных новообразований, в первую очередь лимфопролиферативных опухолей [17].

Рациональная стратегия, направленная на повышение эффективности фармакотерапии ингибиторами ФНО α (как и других ГИБП), в первую очередь связана с их комбинацией с МТ, обладающим синергическими механизмами действия с этими препаратами и подавляющим их иммуногенность (синтез антилекарственных антител) [18].

Таблица 1 Новые направления фармакотерапии РА, связанные с применением мАТ и рекомбинантных белков

Мишень/препараты	Механизм	Результаты	Комментарий
Ингибиторы ФНОα			
мАТ к ФНОα: – инфликсимаб – голимумаб – адалимумаб – цертолизумаба пэгол	Блокирование связывания ФНО с ФНОР и тмФНОР	Регистрация	Высокая эффективность, риск развития НЛР. Зарегистрированы для лечения Пс, ПсА, АС, ЮРА (кроме инфликсимаба), воспалительных заболеваний кишечника
Рекомбинантный ФНОР-Fc: – этанерцепт	Блокирование связывания ФНО с ФНОР		
Блокирование рФНО/ФНОР1: – доминантно-негативный мутированный ФНО (XENP345 и XPro1595) – ФНОР1 селективный мутированный антагонист (R1antTNF) – мАТ, специфичные к ФНОР1 (ATROSAB, MDS5541, TROS)	Взаимодействие с нативным растворимым ФНО с образованием неактивного гетеродимера, со сниженной способностью связываться с рецептором и способностью к сигнализации Селективное связывание с ФНОР1, не приводящее к сигнализации Поддержание конформации ФНОР1 в неактивном состоянии Индукция синтеза антител в ФНО	Экспериментальный артрит	Снижение риска инфекции
Анти-ФНО-вакцина: – инактивированный ФНОα конъюгирован с KLH белком-носителем		По данным фазы II – снижение активности артрита. Фаза III: запланированные «конечные точки» не достигнуты	Толерантность ФНО-специфических В-клеток, но не Т-клеток-памяти
Ингибиторы ИЛ6			
мАТ к ИЛ6Р: – тоцилизумаб – сарилумаб – NI-1201 – ALX-0061	Блокирование ИЛ6Р и рИЛ6Р	Регистрация: РА, ЮРА, ГКА РПКИ фазы III РПКИ фазы I–II РПКИ фазы I–II	Нежелательные реакции, вероятно связанные с «глобальным» подавлением сигнализации ИЛ6
мАТ к ИЛ6: – олокизумаб – клазакизумаб – серукумаб – силтуксимаб – EB1-029	Блокирование ИЛ6		Нежелательные реакции, вероятно связанные с «глобальным» подавлением сигнализации ИЛ6
Рекомбинантный белок gp130 Fc: – оламкицепт	Блокирование транс-сигнализации ИЛ6	Экспериментальный артрит	
Ингибиторы ИЛ17			
мАТ к ИЛ17: – секукимумаб (Cosentyx) – иксекизумаб (Taltz) – CNTO 6785 – CJM112 – BCD 085 – SCH-900117	Блокирование ИЛ17	РПКИ фазы III: эффект отсутствует и минимальный	Эффективен при Пс, ПсА и АС
мАТ к ИЛ17Р: – бродалумаб			
мАТ к ИЛ17А и ИЛ17F: – бимекизумаб – ALX-0761 – RG 7624			
Ингибиторы ИЛ12/23			
мАТ к ИЛ12/23 (p40): – устекинумаб (Stelara) – бриакинумаб (Ozespа)	Блокирование ИЛ12 и ИЛ23	РПКИ фазы II: эффект отсутствует	Эффективны при Пс и ПсА
Ингибиторы ИЛ23 (p19)			
мАТ к ИЛ23 (p19-субъединица): – гузелкумаб – тилдракизумаб – бразикумаб – ризакизумаб – мирикизумаб	Блокирование только ИЛ23 (но не ИЛ12)	РПКИ фазы II	Эффективны при Пс Исследования фазы II при болезни Крона, АС, ПсА
Ингибиторы ГМ-КСФ			
мАТ к ГМ-КСФР: – маврилимуаb	Блокирование сигнализации ГМ-КСФ	РПКИ II: эффект умеренный	
мАТ к ГМ-КСФ: – намилиумаб – MOR103	Блокирование эффектов ГМ-КСФ	РПКИ	

Мишень/препараты	Механизм	Результаты	Комментарий
Ингибиторы ИЛ21			
мАТ к ИЛ21: – NNC-114-006	Блокирование эффектов ИЛ21	РПКИ фазы II: хороший эффект	
Ингибиторы ИЛ22			
мАТ к ИЛ22: – ILV-094 (фезакинумаб)	Блокирование эффектов ИЛ22	РПКИ фазы II: результаты не известны	
Ингибиторы В-клеток			
мАТ к CD20: – ритуксимаб – офатумумаб	Деплеция В-клеток: подавление синтеза аутоантител провоспалительных цитокинов и активации Т-клеток	Регистрация для лечения РА РПКИ фазы III: эффект выше, чем у РТМ	
T_{рег}			
Антитела к CD4 (без деплеции): – трегализумаб (BT-061) Суперагонист Т-клеток – мАТ к CD28 (TGN1412/TAB08)	Активирует T _{рег} , связываясь с эпитопом домена 2 CD4 Активирует T _{рег}	РПКИ фазы II: не эффективен РПКИ фазы I/II: эффект не известен	Может вызывать синдром высвобождения цитокинов (необходимо титрование дозы)
Низкие дозы ИЛ2	Активация T _{рег} независимо от T _{эфф}	РПКИ фазы II: эффект не известен	
Аутологичные ДК, обработанные ингибитором NF-κB и 4 цитруллинированными пептидами (Rheumavax) Аутологичные ДК, обработанные дексаметазоном, витамином D ₃ и монофосфорил липидом А (AutoDECRA)	Образование толерогенных ДК, восстанавливающих Т-клеточную толерантность и подавляющих синтез аутоантител То же	РПКИ фазы I: клинический эффект РПКИ фазы I: клинический эффект отсутствует	

Примечание. ФНОα – фактор некроза опухоли α, Пс – псориаз, ПсА – псориатический артрит, АС – анкилозирующий спондилит, ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит, ИЛ – интерлейкин, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, T_{рег} – Т-регуляторные клетки, T_{эфф} – Т-эффекторные клетки, ДК – дендритные клетки, NF-κB – ядерный фактор каппа В.

Обсуждается возможность применения ингибиторов ФНОα в комбинации с блокаторами ангиогенеза (например, мАТ к сосудоистому эндотелиальному фактору роста), препаратами, подавляющими деструкцию костной ткани (мАТ к ММП или рецепторному активатору NF-κB) или функциональную активность синовиальных фибробластов (ингибиторы кадгерина 11 – мембранной молекулы, регулирующей адгезию и воспалительный потенциал этих клеток) [19]. Недостаточная эффективность ингибиторов ФНОα при РА может быть связана с существованием определенных ФНО-зависимых субтипов РА, генетическими факторами, ассоциирующимися с эффективностью или резистентностью к терапии, различной ролью ФНОα на разных стадиях заболевания (ранняя и поздняя) и/или существованием реципрокных «обратных связей» между эффектами ФНОα и другими «провоспалительными» цитокинами в рамках «цитокиновой сети» [20]. Например, ФНОα проявляет выраженный синергизм в отношении «провоспалительной» и деструктивной активности с другим важнейшим «провоспалительным» цитокином – ИЛ17. На фоне лечения ингибиторами ФНОα наблюдается увеличение числа Th17-клеток и концентрации ИЛ17 в сыворотке крови, ассоциирующейся с резистентностью к терапии этими препаратами [21]. Это создает основу для разработки новых подходов к лечению РА, связанному с «двойной ингибцией» ФНОα и ИЛ17 с использованием «биспецифических» антител [22]. В настоящее время в процессе лабораторных и ранней стадии клинических исследований находятся несколько биспецифических анти-

тел к ИЛ17/ФНОα [23], в том числе АВТ-122, включающие двойной вариабельный домен иммуноглобулина, один из Fab-фрагментов которого направлен против ФНОα, а другой – против ИЛ17, и COVA322 – рекомбинантная молекула, состоящая из полностью человеческих антител к ФНОα и фуомера (небольшой глобулярный белок с молекулярной массой 7 кДа), связывающий с высокой аффинностью ИЛ17А. Особый интерес представляют исследования российских ученых («БИОКАД»), которые разработали биспецифические мАТ к ФНОα и к ИЛ17 (BCD-121). По данным экспериментальных исследований, BCD-121 демонстрирует противовоспалительную активность в тестах *in vitro* и *in vivo*, причем специфическая активность BCD-121 в отношении мишеней ФНОα и ИЛ17 в 2–3 раза выше, чем у мАТ к ФНОα (адалимумаб) и мАТ к ИЛ17.

Альтернативная возможность повысить эффективность и безопасность ингибиторов ФНОα основана на разработке нового поколения препаратов, селективно подавляющих «провоспалительную» биоактивность ФНОα, не затрагивая гомеостатические функции этого цитокина. Это связано с функциональной дихотомией сигнальных путей, опосредуемых ФНО-рецепторами (Р) типа 1 (патогенетические) и типа 2 (гомеостатические; см. табл. 1). В настоящее время сконструированы ингибиторы ФНОα, блокирующие в первую очередь ФНОР1, являющиеся селективными агонистами ФНОР2 или объединяющие функции антагонистов/агонистов соответствующих ФНОР. Привлекает внимание возможность индукции синтеза естественных нейтрализующих антител в ФНОα с по-

мощью активной иммунизации. При РА завершается II фаза РПКИ так называемого ФНО-киноида (kinoid), представляющего собой рекомбинантный человеческий ФНО, конъюгированный с носителем KLH (keyhole limpet hemocyanin — крупный металлопротеин, состоящий из нескольких субъединиц), инфузии которого приводят к образованию нейтрализующих поликлональных антител к ФНО, блокирующих активность этого цитокина. Применение ФНО-киноида позволяет избежать синтеза антилекарственных антител, снижающих эффективность стандартных ингибиторов ФНО α , но потенциально может приводить к нежелательным последствиям, связанным с длительным глобальным подавлением синтеза ФНО.

Ингибиторы интерлейкина 6

ИЛ6 — плейотропный цитокин, который синтезируется многими «иммунными» клетками и проявляет многообразные «провоспалительные» биологические эффекты, занимающие важное место в иммунопатогенезе РА [24, 25]. С позиций разработки ингибиторов ИЛ6 необходимо иметь в виду, что этот цитокин осуществляет передачу внутриклеточного сигнала двумя путями: классическая сигнализация, обусловленная связыванием ИЛ6 с мембранным (м) ИЛ6-рецептором (Р) и транс-сигнализация (trans-signalling). Для понимания сути этой проблемы необходимо напомнить, что ИЛ6Р не имеет тирозинкиназного домена и поэтому не участвует в передаче внутриклеточного сигнала, для чего необходим другой белок, представляющий собой мембранный гликопротеин с молекулярной массой 130 кДа — gp130 (ИЛ6Р β -цепь, CD130). При этом наряду с мИЛ6Р существует растворимая (р) форма ИЛ6Р (без трансмембранного и цитоплазматического доменов), которая образуется за счет протеолитического расщепления, опосредуемого ADAM-17 и ADAM-10 (A Disintegrin and Metalloproteinase domain) и в меньшей степени альтернативного сплайсинга информационной (и) РНК гена ИЛ6. Связывание рИЛ6Р с ИЛ6 приводит к образованию комплекса, который обладает способностью связываться с gp130 и индуцировать передачу ИЛ6-зависимого активационного сигнала (транс-сигнализация) в клетках, не экспрессирующих мИЛ6Р. Оба пути сигнализации приводят к активации JAK (Janus family tyrosine kinase) тирозинкиназы (JAK1, JAK2 и Tyk2), в свою очередь вызывающей рекрутирование и фосфорилирование латентных факторов транскрипции STAT 1 (signal transducers and activators of transcription 1) и STAT3, регулирующих синтез широкого спектра «провоспалительных» медиаторов. Полагают, что транс-сигнализация ИЛ6, связанная с экспрессией gp130, лежит в основе «патогенных» «провоспалительных» эффектов ИЛ6, в то время как классическая сигнализация, опосредуемая ИЛ6Р, в большей степени участвует в регуляции гомеостаза, в том числе острого воспаления (как защитной реакции организма на повреждение тканей), гемопоэза, метаболизма липидов, глюкозы, целостности эпителиального барьера.

Наиболее хорошо охарактеризованным ингибитором ИЛ6 является тоцилизумаб (ТЦЗ) — гуманизированные мАТ к ИЛ6Р [6]. В настоящее время разработано несколько ГИБП, специфичных в отношении как ИЛ6Р, так и самого ИЛ6. Согласно предварительным данным, эффективность и частота НЛР при использовании этих препаратов у пациентов с РА существенно не отличаются от таковых при лечении ТЦЗ [25, 26]. Каковы патогенетические и кли-

нические различия между блокированием ИЛ6Р или самого ИЛ6 при РА и как это может повлиять на выбор препарата в контексте персонифицированной терапии, не ясно, поскольку все эти препараты обладают способностью подавлять как классическую сигнализацию, так и «транс-сигнализацию», опосредуемую ИЛ6. В связи с этим особый интерес представляет изучение клинической эффективности селективного блокирования «транс-сигнализации» ИЛ6 с помощью растворимого gp130 рекомбинантного белка (оламкицепт) или мАТ, подавляющих связывание gp130 с комплексом ИЛ6/ИЛ6Р [25].

Ингибиторы оси интерлейкин 17/интерлейкин 23

По современным представлениям, патологическая активация и экспансия Th17-клеток — основной источник семейства «провоспалительных» цитокинов ИЛ17A→ИЛ17F — играет ведущую роль в развитии РА и многих других ИВРЗ [27–30]. Эти цитокины (в первую очередь, ИЛ17A) оказывают разнообразные (плейотропные) эффекты на различные клеточные популяции, что и определяет фундаментальное физиологическое (защита от инфекций) и патофизиологическое (хроническое иммунное воспаление) действие этого класса цитокинов. В настоящее время проведено большое число исследований, убедительно свидетельствующих о важной роли ИЛ17 в иммунопатогенезе РА, которые суммированы в серии обзоров [14, 29]. Это послужило стимулом для разработки ГИБП, действие которых основано на блокировании патологических эффектов ИЛ17 и других цитокинов (ИЛ23, ИЛ22 и др.), связанных с активацией Th17-клеток. Однако материалы клинических исследований свидетельствуют о низкой эффективности мАТ к ИЛ17 или к ИЛ17Р при РА [30, 31], что контрастирует с выраженным положительным эффектом этих препаратов при других ИВРЗ — ПсА, АС, а также Пс. Полагают, это связано с тем, что активация оси ИЛ17/ИЛ23 имеет патогенетическое значение в первую очередь на самых ранних стадиях РА [14], а именно — в период формирования «провоспалительного» потенциала антител к цитруллинированным белкам (АЦБ) [32], играющим важную роль в иммунопатогенезе РА. Установлено, что ИЛ23 не участвует в развитии АЦБ-ассоциированного раннего воспаления, но обладает способностью контролировать профиль гликозилирования АЦБ, определяющих их патогенный потенциал. Оказалось, что Th17-клетки, активированные ИЛ23, 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, что ассоциируется с формированием «провоспалительного» профиля гликозилирования АЦБ. Таким образом, место ГИБП, блокирующих ИЛ17 и/или ИЛ23, при РА требует дальнейшего изучения.

Ингибиторы гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора

ГМ-КСФ — «провоспалительный» цитокин, участвующий в дифференцировке и пролиферации миелоидных клеток, включая нейтрофилы, ДК и макрофаги [33], миграции и пролиферации клеток сосудистого эндотелия — эндотелиальных клеток (ЭК). ГМ-КСФ синтезируется миелоидными клетками, лимфоцитами, хондроцитами, фибробластами, остеобластами и ЭК и индуцируется ли-

пополисахаридом (ЛПС), ФНО α , ИЛ1, ИЛ23. Связывание ГМ-КСФ с гетеродимерным ГМ-КСФР индуцирует активацию JAK-STAT, а также PIK3K (phosphoinositide-3-kinase) и MAPK (mitogen-activated protein kinase) сигнальных путей. ГМ-КСФ усиливает эффекторные функции нейтрофилов и макрофагов, экспрессию клеточных молекул адгезии, синтез «провоспалительных» цитокинов, активацию макрофагов. Кроме того, ГМ-КСФ участвует в развитии, созревании, антиген-презентирующей функции и синтезе цитокинов ДК. У пациентов с РА ГМ-КСФ экспрессируется в синовиальной мембране и присутствует в высокой концентрации в синовиальной жидкости. В опытах *in vitro* было показано, что ГМ-КСФ индуцирует пролиферацию синовиальных фибробластов и резистентность ДК к иммуносупрессивному действию «антивоспалительного» цитокина ИЛ10. При экспериментальном артрите введение ГМ-КСФ вызывает обострение воспаления суставов, а антитела, нейтрализующие ГМ-КСФ, тормозят его прогрессирование. Все это вместе взятое позволяет рассматривать ГМ-КСФ как перспективную мишень для лечения РА.

Маврилимумаб (Mavrilimumab) представляет собой МАТ против α -цепи ГМ-КСФР. В серии исследований было показано, что на фоне лечения маврилимумабом наблюдается снижение активности РА, при этом развития тяжелых НЛР отмечено не было [34, 35]. Другой препарат этого класса — намилиумаб (AMG203; *namilumab*), по данным РПКИ фазы Ib, эффективно контролирует воспаление суставов при РА [36].

Анти-В-клеточная терапия

Среди многообразных механизмов иммунопатогенеза РА особое внимание привлечено к патологической активации В-клеток, ведущей к гиперпродукции «патогенных» аутоантител (ревматоидные факторы — РФ, АЦБ и др.), активации аутореактивных Т-клеток, синтезу «провоспалительных» цитокинов и хемокинов (ИЛ6, ФНО α , ИЛ12 и др.) [37, 38]. Это послужило теоретической базой для успешного применения препарата ритуксимаб (РТМ; химерные МАТ к CD20-антигену В-лимфоцитов) при РА и других ИВРЗ, характеризующихся гиперпродукцией аутоантител [39–41].

Наряду с РТМ, разработаны другие МАТ, вызывающие деплецию или модуляцию функциональной активности В-клеток [42], которые условно подразделяются на две основные категории: тип I и тип II. Антитела типа I распознают CD20 в липидных рафтах (микродомены плазматической мембраны клеток, обогащенные гликофинголипидами и холестерином) и, связываясь с C1q-компонентом комплемента, индуцируют комплемент-зависимую клеточную цитотоксичность (КЗКЦ) и, в меньшей степени, антитело-зависимую (IgG Fc) клеточную цитотоксичность (АЗКЦ). Напротив, антитела типа II взаимодействуют с участком CD20, который находится вне липидного рафта, плохо связываются с C1q, но являются сильными индукторами клеточной гибели, связанной с CD20-зависимой сигнализацией. В настоящее время разработано два новых представителя МАТ к CD20 типа I — окрелизумаб (*ocrelizumab*) и офатумумаб (*ofatumumab*). Как и РТМ, офатумумаб вызывает деплецию В-клеток за счет КЗКЦ и АЗКЦ, но распознает другую эпитоп CD20. Этот препарат проходит апробацию при РА в рамках РПКИ фазы III. Испытание МАТ типа II при РА пока не планируется.

Другими потенциальными В-клеточными «мишенями» являются CD19 и Fc γ RIIB [immunoreceptor tyrosine-based Inhibitory Motif (ITIM)-containing inhibitory receptor] и BAFF/APRIL (B cell activating factor/a proliferation-inducing ligand). Особый интерес представляют BAFF/APRIL, которые принадлежат к суперсемейству ФНО. МАТ к BAFF (белимумаб, табалумаб) оказались весьма эффективными при системной красной волчанке (СКВ), но не продемонстрировали антивоспалительной активности при РА [43]. Другой препарат, одномоментно блокирующий BAFF и APRIL, атацисепт (*Atacisep*) также оказался не эффективным при РА (в том числе в комбинации с РТМ), и его применение ассоциировалось с нарастанием риска инфекционных осложнений [44, 45].

Т-регуляторные клетки

В настоящее время доказана важная роль T_{рег} в контроле прогрессирования воспаления при РА [46, 47]. T_{рег} экспрессируют CD25 (α -цепь рецептора ИЛ2) и ядерный фактор транскрипции Foxp3 (forkhead box protein 3), который имеет фундаментальное значение в формировании T_{рег} и их иммунорегуляторной активности. Примечательно, что многие лекарственные препараты, используемые для лечения РА (МТ, ингибиторы ФНО α , ТЦЗ), обладают способностью восстанавливать супрессорную функцию T_{рег}, что коррелирует с их противовоспалительными эффектами [47].

Проводятся исследования, направленные на разработку подходов к коррекции дефектов T_{рег} при РА. В опытах *in vitro* было показано, что МАТ к CD28 (TGN14112/TABQ8), обладающие свойствами «суперагониста» CD28, обладают способностью восстанавливать функцию T_{рег} при РА [48]. В то же время необходимо иметь в виду, что попытка назначения высоких доз этих антител здоровым добровольцам привела к развитию тяжелой НЛР — синдрома «высвобождения цитокинов» [49, 50].

Другой препарат, трегализумаб (*Tregalizumab*), представляет собой гуманизированные МАТ против уникального эпитопа CD4 Т-клеток, расположенного в IgG-подобном домене I C2-типа, обладающие способностью активировать T_{рег} [51]. Однако, несмотря на положительные результаты РПКИ фазы I и фазы II (исследование TREAT 2b), дальнейшие испытания этого препарата при РА приостановлены.

Внутриклеточные мишени

К крупным достижениям фармакологии XXI в. относится разработка нового класса лекарственных препаратов, представляющих собой низкомолекулярные (<1 кДа) химически синтезированные вещества, предназначенные для перорального приема. Их точка приложения — киназы, ферменты, участвующие в процессах внутриклеточной сигнализации, регулирующих синтез цитокинов [52]. Согласно новой классификации противоревматических препаратов, они относятся к «таргетным» БПВП [53].

Ингибиторы JAK

К семейству нерецепторных тирозинкиназ относятся более 10 молекул, среди которых особый интерес представляют Janus-ассоциированные киназы (JAK), функционально тесно связанные с цитоплазматическими белками, получившими название STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Охарактеризовано четыре типа

JAK: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 — и около 40 цитокинов (как «провоспалительных», так и «антивоспалительных»), которые используют для внутриклеточной сигнализации путь JAK-STAT [54, 55]. В настоящее время для лечения РА разработано несколько JAK-ингибиторов. Тофациитиниб (ТОФА) — первый представитель этого класса препаратов, который официально зарегистрирован для лечения РА и включен в клинические рекомендации по лечению этого заболевания [9, 56, 57]. ТОФА блокирует преимущественно JAK1 и JAK3. Профиль эффективности и безопасности ТОФА при РА сходен с таковым ГИБП [58, 59].

Другой ингибитор JAK — барицитиниб, преимущественно блокирующий JAK1 и JAK2, — также продемонстрировал высокую противовоспалительную активность в различных подгруппах пациентов с РА [60] и недавно зарегистрирован Европейским медицинским агентством для лечения РА под торговым названием Олумиант (Olumiant). С успехом завершают клиническую апробацию два селективных ингибитора JAK1 — филготиниб (Filgotinib) и FBT-494 [61–64], — применение которых может иметь определенные преимущества перед другими препаратами этой категории, в первую очередь за счет снижения риска НЛР, связанных с ингибированием JAK2 и JAK3.

Другие ингибиторы киназ

Тирозинкиназа Bruton (ВТК) — нерецепторная тирозинкиназа, которая экспрессируется главным образом в В-клетках и миелоидных клетках (макрофаги и ДК) [65] и играет важную роль в развитии и активации В-клеток. По данным экспериментальных исследований, у мышей с коллагеновым артритом мутация ВТК снижает «чувствительность» к развитию артрита. Разработано несколько ингибиторов ВТК, однако результаты, касающиеся их эффективности и безопасности при РА, пока не опубликованы.

PI3K (phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat kinase) — липид-сигнальная киназа, которая фосфорилирует фосфоинозитид, приводя к образованию фосфорилированных инозитол липидов. Полагают, что PI3K участвуют в регуляции роста, пролиферации, апоптоза, адгезии и миграции лейкоцитов [66]. По данным экспериментальных исследований, ингибиторы PI3K подавляют развитие коллагенового артрита [67]. В настоящее время ингибитор PI3K идалалисб (Idelalisib) проходит клиническую апробацию в онкогематологии при хроническом лимфолейкозе и неходжкинской лимфоме [68], однако перспективы его использования при РА не ясны.

Активация нервной системы

Заслуживает внимания направление в лечении РА, связанное с регуляцией функции парасимпатической нервной системы с помощью биоэлектронной активации блуждающего нерва [69]. Ранее этот метод стал широко использоваться для лечения эпилепсии и депрессии. По данным экспериментальных исследований, введение специфического агониста $\alpha 7$ -ацетилхолиновых рецепторов (АХР) подавляет воспаление суставов и системный воспалительный ответ у мышей с коллагеновым артритом [70, 71]. У мышей, лишенных $\alpha 7$ -АХР (knockout), развивается более тяжелое поражение суставов, чем у «дикой» линии мышей [72]. Активация $\alpha 7$ -АХР синовиальных фибробластов приводит к подавлению синтеза «провоспалительных» цитокинов [70, 73]. По данным клинических исследований, у пациентов с РА при стимуляции блуждающего нерва наблюдается

снижение концентрации «провоспалительных» цитокинов (ФНО α , ИЛ1 β и ИЛ6) в сыворотках, что коррелирует с положительной динамикой индексов активности РА [74].

Дендритные клетки

ДК играют центральную роль в развитии врожденного и приобретенного иммунитета [75]. Незрелые ДК, фагоцитируя клетки, подвергнутые апоптозу, приобретают свойства так называемых «толерогенных» ДК, которые синтезируют «иммуносупрессорные» цитокины и индуцируют развитие толерантности Т-клеток (Т-клеточная анергия, клональная делеция T_{reg} , супрессия дифференцировки Т-клеток). Напротив, нарушение клиренса «апоптозных» клеток способствует образованию «иммуногенных» ДК. У пациентов с РА под влиянием «провоспалительных» цитокинов наблюдается активация синовиальных ДК, которые начинают синтезировать ИЛ12 и ИЛ23, тем самым способствуя поляризации иммунного ответа по Th1- и Th17-типам. При коллагеновом артрите введение толерогенных ДК в низких дозах подавляет прогрессирование артрита, что ассоциируется с активацией T_{reg} и подавлением антиген-специфической активации Th1- и Th17-клеток [76].

В настоящее время изучается два основных подхода к применению ДК для лечения РА. Первый из них связан с общей иммуномодуляцией с использованием препаратов, селективно нормализующих функцию ДК (поглощение антигена, синтез цитокинов и др.). Другой подход представляет собой антиген-специфическую терапию аутологичными ДК, нагруженными аутоантигенами, и направлен на восстановление иммунной толерантности к потенциальным аутоантигенам. Напомним, что в крови пациентов с РА обнаруживаются аутореактивные Т-клетки, распознающие цитруллинированные белки, являющиеся мишенями для «патогенных» АЦБ. Недавно в рамках РПКИ фазы I проведено первое клиническое испытание эффективности иммунотерапии аутологичными ДК (для их индукции использовали обработку ингибитором NF- κB и 4 цитруллинированными пептидами) при РА [77]. В исследование были включены пациенты с РА, имеющие HLA-DR-генотип, ассоциирующийся с риском развития заболевания, которым внутривенно вводили высокие и низкие дозы аутологичных ДК. Лечение не сопровождалось развитием НЛР и приводило к снижению числа T_{eff} и увеличению соотношения T_{reg}/T_{eff} . Положительная динамика лабораторных показателей коррелировала с уменьшением интенсивности клинических симптомов, характеризующих активность ревматоидного воспаления.

В другом недавнем исследовании фазы I толерогенные ДК моноцитарной природы, выделенные из крови пациентов с РА, были получены путем фармакологической модуляции (обработка дексаметазоном, витамином D и агонистом Толл-подобных рецепторов 4) [78]. Для этих ДК была характерна высокая экспрессия HLA класса II, умеренная — CD80 и CD86 и активный синтез «антивоспалительных» молекул — ИЛ10 и трансформирующего фактора роста β (ТФР β). Введение ДК в различных дозах в полость сустава не сопровождалось обострением артрита, но эффективность в отношении положительной динамики синовита (по данным артроскопии) и клинических параметров (индексы DAS28 и HAQ) была умеренной или отсутствовала. Очевидно, что лечение толерогенными ДК может быть наиболее эффективным на ранней стадии заболевания и лимитировано выбором аутоантигенов, имму-

нодоминантный профиль которых во многих случаях неизвестен. Необходимо принимать во внимание и потенциальную иммуногенность ДК, особенно при введении в высоких дозах.

Перспективы профилактики ревматоидного артрита

Различные неспецифические «болевы» мышечно-скелетные и внесуставные симптомы могут наблюдаться у пациентов в «преклинической» фазе РА [4, 5]. Имеются данные о том, что некоторые клинические признаки недифференцированного артрита (НДА) [79] и симптомо-комплекса, характерного для «клинически подозрительной артралгии» [80], в сочетании с гиперпродукцией РФ и АЦБ, а также обнаружением субклинического синовита по данным ультразвукового исследования (УЗИ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) суставов имеют значение для прогнозирования риска развития РА. Доказано, что раннее назначение БПВП, в первую очередь МТ, более эффективно тормозит прогрессирование РА, чем позднее назначение этих препаратов [81]. В настоящее время проведены или планируются серия исследований, целью которых является предотвращение развития РА у пациентов с НДА и пациентов, имеющих только симптомо-комплекс «клинически подозрительной артралгии» [4, 5]. Примечательно, что лечение глюкокортикоидами, МАТ к ФНО α (инфликсимаб), блокатором стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт) достоверно не снижало 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) [82, 83], посвященного оценке эффективности лечения МТ у пациентов с НДА в отношении замедления (или отмены) прогрессирования НДА в РА. Установлено, что эффективность МТ наиболее высока у пациентов с НДА, имеющих высокий риск прогрессирования в РА. Именно у этих пациентов частота развития РА была достоверно ниже, чем в группе пациентов, получавших плацебо (ПЛ; $p=0,011$). Кроме того, на фоне лечения МТ отмечено достоверное замедление (по времени) развития РА ($p<0,001$), а также более высокая частота «безлекарственной» ремиссии ($p=0,027$). Следует подчеркнуть, что профилактический эффект терапии МТ в ранней стадии РА теоретически хорошо обоснован [18]

и подтвержден данными, полученными на модели экспериментального артрита [13].

Материалы ретроспективного анализа свидетельствуют о протективном эффекте гидроксихлорохина в отношении снижения риска развития РА у пациентов с АЦБ-позитивными артралгиями [84].

Недавно были представлены предварительные результаты многоцентрового РПКИ PRAIRI (Prevention of clinically manifest Rheumatoid Arthritis by B Cell Directed Therapy in the Earliest Phase of the Disease), в которое были включены пациенты с артралгиями и положительными результатами определения АЦБ и РФ [85]. Пациенты были рандомизированы на группы, одна из которых получила одну инфузию РТМ, а другая — ПЛ. В группе ПЛ развитие РА имело место у 40% пациентов (в среднем 11,5 мес), а в группе РТМ — у 34% пациентов (в среднем через 16,5 мес; $p<0,0001$).

Характеристика планируемых исследований эффективности препаратов в отношении профилактики развития РА в группах риска представлена в табл. 2.

Недавно получены данные о том, что риск развития РА может быть связан с недостаточным потреблением полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [91]. Оказалось, что снижение содержания омега-3 ПНЖК в эритроцитах коррелирует с увеличением титров РФ и АЦБ у носителей общего (SE) аллеля HLA-DR [92]. Для объяснения причин этой ассоциации выдвинута 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 [93]. Механизм действия омега-3 ПНЖК может быть связан с увеличением уровня противовоспалительных эйкозаноидов — резолвинов [94]. Действительно, имеются данные о том, что у пациентов с РА наблюдается достоверное снижение сыровоточного уровня так называемых D-резолвинов (RvD1, RvD2, RvD3) [95].

Наряду с хорошо известным участием витамина D в метаболизме костной ткани, в настоящее время широко обсуждаются его иммуномодулирующие эффекты, свидетельствующие о связи между гиповитаминозом витамина D [снижением концентрации 25(OH)D] и развитием хронического воспаления, в том числе и при РА [96]. Недавно получены данные о высокой частоте тяжелого дефицита витамина D у пациентов с ранним РА и связи между

Таблица 2 Основные клинические исследования, направленные на предотвращение развития РА [88–90]

Исследование	Тип исследования (число больных)	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 метилпреднизолон (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 МРТ-синовита и остеоита 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. АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, в/м – внутримышечно.

риском развития РА и потреблением витамина D [97]. Дефицит витамина D ассоциируется с недостаточной эффективностью терапии РА, высокой активностью и низкой частотой ремиссии [98]. Имеются данные о том, что витамин D усиливает эффективность блокатора костимуляции Т-лимфоцитов — абатацепта [99]. Возможность использования витамина D для профилактики и лечения РА требует дальнейшего изучения.

Таким образом, расшифровка механизмов патогенеза РА и хронического воспалительного процесса, в целом, создала предпосылки для разработки новых лекарственных препаратов для профилактики и лечения этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389:2328-37. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- 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
- Mankia K, Emery P. Preclinical rheumatoid arthritis. Progress toward prevention. *Arthritis Rheum*. 2016;68:779-88. doi: 10.1002/art.39603
- Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013 [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013].
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JWJ, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
- Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389:2338-48. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматоидный артрит. В кн.: Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 17-57 [Nasonov EL, editor. *Revmatoidnyi artritis*. In: *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 17-57].
- Baker KF, John JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis — shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:63-8. doi: 10.1038/nrrheum.2015.171
- Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-96. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006
- 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
- 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
- Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol*. 2015 Jan;27(1):55-62. doi: 10.1093/intimm/dxu102
- Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenetic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:49-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.169
- Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:612-27. doi: 10.1038/nrrheum.2014.123
- 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
- Feldman M, Maini RN. Perspectives from masters in rheumatology and autoimmunity: can we get closer to a cure for rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2015;67:228302291.
- 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
- Taylor PC, Williams RO. Combination cytokine blockade: the way forward in therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:14-6. doi: 10.1002/art.38893
- Kontermann RE, Brinkman U. Bispecific antibodies. *Drug Discovery Today*. 2015;20:838-47. doi: 10.1016/j.drudis.2015.02.008
- Fischer JA, Hueber AJ, Wilson S, et al. Combined inhibition of tumor necrosis factor α and interleukin-17 as a therapeutic opportunity in rheumatoid arthritis: development and characterization of a novel bispecific antibody. *Arthritis Rheum*. 2015;67:51-62. doi: 10.1002/art.38896
- Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;15:448-57. doi: 10.1038/ni.3153
- Liu X, Jones GW, Choy EH, Jones SA. The biology behind interleukin-6 targeted interventions. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:152-60. doi: 10.1097/BOR.0000000000000255
- Rose-John S, Wuntrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017. doi: 10.1038/nrrheum.2017.83
- Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends Molec Med*. 2016;22:230-41. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001
- Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic targeting of IL-17 and IL-23 cytokines in immune-mediated disease. *Annu Rev Med*. 2016;67:337-53. doi: 10.1146/annurev-med-051914-021944

29. Benedetti G, Miossec P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2014;44:339-47. doi: 10.1002/eji.201344184
30. Miossec P. Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice. *RMD Open*. 2017 15;3(1):e000284. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000284
31. McInnes IB, Porter D, Siebert S. Choosing new targets for rheumatoid arthritis therapeutics: too interesting to Fail? *Arthritis Rheum*. 2017;69:1131-4. doi: 10.1002/art.40082
32. 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
33. Wicks IP, Roberts AW. Targeting GM-CSF in inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:37-48. doi: 10.1038/nrrheum.2015.161
34. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting GM-CSF in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(4 Suppl 98):39-44.
35. Burmester GR, Weinblatt ME, McInnes IB, et al. Efficacy and safety of mavrilimumab in subjects with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum*. 2013;2(9):1445-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202450
36. Huizinga TW, Batalov A, Stoilov R, et al. Phase Ib randomized, double-blind study of namilumab, an anti-granulocyte macrophage colony-stimulating factor monoclonal antibody, in mild-to-moderate rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):53. doi: 10.1186/s13075-017-1267-3
37. Moura RA, Fonseca JE. To B or not to B the conductor of rheumatoid orchestra. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2012 Dec;43(3):281-91. doi: 10.1007/s12016-012-8318-y
38. Leandro M. B cells and rheumatoid factors in autoimmunity. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:379-81. doi: 10.1111/1756-185X.12690
39. Насонов Е.Л., редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p.].
40. Насонов Е.Л., редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 55-93 [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 55-93].
41. Seyfizadeh N, Seyfizadex N, Hasenkamp J, Huerta-Yepey S. A molecular perspective on rituximab: a monoclonal antibody for B cell non Hodgkin lymphoma and other affections. *Clin Rev Oncol Hematol*. 2016;97:275-90. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.09.001
42. Franks SE, Getahun A, Hogarth PM, Cambier JC. Targeting B cells in treatment of autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2016;43:39-45. doi: 10.1016/j.coi.2016.09.003
43. Stohl W, Merrill JT, McKay JD, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging Study. *J Rheumatol*. 2013;40(5):579-89. doi: 10.3899/jrheum.120886
44. Genovese MC, Kinnman N, de La Bourdonnaye G, et al. Atacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor antagonist therapy: results of a phase II, randomized, placebo-controlled, dose-finding trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1793-803. doi: 10.1002/art.30373
45. Van Vollenhoven RF, Wax S, Li Y, Tak PP. Safety and efficacy of ataccept in combination with rituximab for reducing the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Arthritis Rheum*. 2015;67(11):2828-36. doi: 10.1002/art.39262
46. Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. T reg-cell therapies for autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Sep;10(9):543-51. doi: 10.1038/nrrheum.2014.105
47. Авдеева АС, Рубцов ЮП, Дыйканов ДТ, Насонов Е.Л. Клинико-патогенетическое значение Foxp3+ регуляторных Т-клеток при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):442-55 [Avdeeva AS, Rubtsov YuP, Dyikanov DT, Nasonov EL. The clinical and pathogenetic value of Foxp3+ T regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):442-55 (In Russ.)].
48. Tabares P, Berr S, Römer PS, et al. Human regulatory T cells are selectively activated by low-dose application of the CD28 superagonist TGN1412/TAB08. *Eur J Immunol*. 2014;44(4):1225-36. doi: 10.1002/eji.201343967
49. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 2006;355(10):1018-28. doi: 10.1056/NEJMoa063842
50. Hü nig T. The storm has cleared: lessons from the CD28 superagonist TGN1412 trial. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(5):317-8. doi: 10.1038/nri3192
51. König M, Rharbaoui F, Aigner S, et al. Tregalizumab – a monoclonal antibody to target regulatory T cells. *Front Immunol*. 2016;7:11. doi: 10.3389/fimmu.2016.00011
52. O'Shea JJ, Laurence A, McInnes IB. Back to the future: oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:173-82. doi: 10.1038/nrrheum.2013.7
53. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:3-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204317
54. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:25-36. doi: 10.1038/nrrheum.2015.167
55. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209-21 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
56. 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;76(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
57. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:1-26. doi: 10.1002/art.39489
58. Singh JA, Hossain A, Mudano AS, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 8;5:CD012657. doi: 10.1002/14651858.CD012657
59. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):234-43. doi: 10.1038/nrrheum.2017.23
60. Kuriya B, Cohen MD, Keystone E. Baricitinib in rheumatoid arthritis: evidence-to-date and clinical potential. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(2):37-44. doi: 10.1177/1759720X16687481
61. Westhovens R, Taylor PC, Alten R, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1). *Ann Rheum Dis*. 2016. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210104
62. Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Ann Rheum Dis*. 2016. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210105
63. Genovese MC, Smolen JS, Weinblatt ME, et al. Efficacy and safety of ABT-494, a selective JAK-1 inhibitor, in a phase IIb study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2016;68(12):2857-66. doi: 10.1002/art.39808

64. Kremer JM, Emery P, Camp HS, et al. A phase IIb study of ABT-494, a selective JAK-1 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2016;68(12):2867-77. doi: 10.1002/art.39801
65. Corneth OB, Klein Wolterink RG, Hendriks RW. BTK signaling in B cell differentiation and autoimmunity. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016;393:67-105. doi: 10.1007/82_2015_478
66. Malemud CJ. The PI3K/Akt/PTEN/mTOR pathway: a fruitful target for inducing cell death in rheumatoid arthritis? *Future Med Chem.* 2015;7(9):1137-47. doi: 10.4155/fmc
67. Camps M, Ruckle T, Ji H, et al. Blockade of PI3Kgamma suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis. *Nat Med.* 2005;11(9):936-43.
68. Zhao W, Qiu Y, Kong D. Class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B.* 2017;7(1):27-37. doi: 10.1016/j.apsb.2016.07.006
69. 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
70. Van Maanen MA, Lebre MC, van der Poll T, et al. Stimulation of nicotinic acetylcholine receptors attenuates collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):114-22. doi: 10.1002/art.24177
71. Li T, Zuo X, Zhou Y, et al. The vagus nerve and nicotinic receptors involve inhibition of HMGB1 release and early pro-inflammatory cytokines function in collagen-induced arthritis. *J Clin Immunol.* 2010;30(2):213-20. doi: 10.1007/s10875-009-9346-0
72. Van Maanen MA, Stoof SP, Larosa GJ, et al. Role of the cholinergic nervous system in rheumatoid arthritis: aggravation of arthritis in nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit gene knockout mice. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1717-23. doi: 10.1136/ard.2009.118554
73. Waldburger JM, Boyle DL, Pavlov VA, et al. Acetylcholine regulation of synovocyte cytokine expression by the alpha7 nicotinic receptor. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3439-49. doi: 10.1002/art.23987
74. 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
75. Coutant F, Miossec P. Altered dendritic cell functions in autoimmune diseases: distinct and overlapping profiles. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(12):703-15. doi: 10.1038/nrrheum.2016.147
76. Park JE, Jang J, Choi JH, et al. DC-based immunotherapy combined with low-dose methotrexate effective in the treatment of advanced CIA in mice. *J Immunol Res.* 2015;2015:834085. doi: 10.1155/2015/834085
77. Benham H, Nel HJ, Law SC, et al. Citrullinated peptide dendritic cell immunotherapy in HLA risk genotype-positive rheumatoid arthritis patients. *Sci Transl Med.* 2015;7(290):290ra87. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa9301
78. Bell GM, Anderson AE, Diboll J, et al. Autologous tolerogenic dendritic cells for rheumatoid and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):227-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208456
79. 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
80. 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
81. 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
82. 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
83. 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
84. Gerlag DM, Safy M, Majer 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.
85. Kohler L, Kirchhoff 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
86. 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
87. 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
88. 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.
89. Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, sponsor. Arthritis prevention in the pre-clinical phase of RA with abatacept. ISRCTN 46017566; 2014.
90. 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.
91. 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
92. 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
93. 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
94. 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
95. 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
96. Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D in rheumatoid arthritis-towards clinical application. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(4):201-10. doi: 10.1038/nrrheum.2015.140
97. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2012;31(12):1733-9. doi: 10.1007/s10067-012-2080-7
98. Di Franco M, Barchetta I, Iannuccelli C, et al. Hypovitaminosis D in recent onset rheumatoid arthritis is predictive of reduced response to treatment and increased disease activity: a 12 month follow-up study. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2015;16:53. doi: 10.1186/s12891-015-0505-6
99. Gardner DH, Jeffery LE, Soskic B, et al. 1,25(OH)2D3 Promotes the efficacy of CD28 costimulation blockade by abatacept. *J Immunol.* 2015;195(6):2657-65. doi: 10.4049/jimmunol.1500306

Эффективность и безопасность применения ритуксимаба при ревматоидном артрите (новые данные)

Кусевич Д.А.¹, Авдеева А.С.²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²115522 Москва, Каширское шоссе, 34А



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



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

¹Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Дарья Александровна Кусевич;
kusevich@inbox.ru

Contact:
Daria Kusevich;
kusevich@inbox.ru

Поступила 30.05.17

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов, приводящим к ранней инвалидизации и ухудшению качества жизни пациентов. Накопленные данные об эффективности, безопасности и экономической эффективности применения анти-В-клеточной терапии позволяют выделить ритуксимаб (РТМ) как чрезвычайно важный препарат первой или второй линии терапии генно-инженерными биологическими препаратами, после неэффективного лечения ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α). В связи с этим по-прежнему актуальной остается проблема персонализированного выбора схемы лечения в каждом конкретном случае.

Опыт применения РТМ в клинической практике свидетельствует о его высокой эффективности в отношении как клинических проявлений, так и влияния на качество жизни пациентов при развернутом РА, характеризующемся лекарственной резистентностью к базисным противовоспалительным препаратам и ингибиторам ФНО α , а также при раннем РА.

В настоящее время в литературе представлено большое количество данных, посвященных роли предшествующей терапии, влиянию стадии РА при назначении и различных курсовых доз РТМ в эффективности терапии РА, часть из которых будет обсуждена в данном обзоре.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; активность заболевания; ритуксимаб; эффективность терапии; безопасность терапии.

Для ссылки: Кусевич ДА, Авдеева АС. Эффективность и безопасность применения ритуксимаба при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):420–428.

THE EFFICACY AND SAFETY OF RITUXIMAB IN RHEUMATOID ARTHRITIS: NEW EVIDENCE Kusevich D.A.¹, Avdeeva A.S.²

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune rheumatic disease characterized by chronic erosive arthritis (synovitis) and a systemic inflammatory lesion of the internal organs, which results in early disability and worse quality of life in patients. The accumulated data on the efficacy, safety, and cost-effectiveness of anti-B cell therapy allow identification of rituximab (RTM) as an extremely important drug of first- or second-line therapy with biological agents after ineffective treatment with tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors. In this connection, the choice of a personalized treatment regimen remains relevant in each specific case as before.

Clinical experience with RTM suggests that the drug is highly effective in improving both clinical manifestations and quality of life in patients with active RA that is characterized by resistance to disease-modifying antirheumatic drugs and TNF- α inhibitors, as well as in those with early RA.

The current literature presents a large amount of data on the role of prior therapy and the impact of the stage of RA when using different RTM doses on its efficiency, some of which will be discussed in this review.

Key words: rheumatoid arthritis; disease activity; rituximab; efficiency of therapy; safety of therapy.

For reference: Kusevich DA, Avdeeva AS. The efficacy and safety of rituximab in rheumatoid arthritis: New evidence. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):420-428 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-420-428>

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний человека, которые в отсутствие эффективной терапии приводят к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. В последние годы в лечении РА наметился значительный прогресс, связанный с разработкой нового класса противовоспалительных препаратов — так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА [2, 3]. В то же время РА является классическим В-клеточным аутоиммунным заболеванием [3–5]. Это послужило основанием для изучения эффективности и безопасности препарата ритуксимаб (РТМ; Mabтера®, Ф. Хофман-Ля Рош Лтд., Швейцария) — химерных моноклональных антител к CD20-молекуле В-клеток, вызывающих деплецию В-клеток за счет индукции антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и комплемент-зависимой цитотоксичности. Клиническая эффективность деплеции В-клеток, вероятно, обусловлена способностью В-клеток к антиген-презентации, продукции цитокинов и антител и имеет важное значение в патогенезе РА [6–12]. Материалы основных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ), послужившие основанием для регистрации пре-

парата для лечения РА, детально рассмотрены в публикациях других авторов [13, 14].

Целью данного обзора является анализ новых данных, касающихся, в первую очередь, применения РТМ в качестве «первого» ГИБП и его использования в реальной клинической практике по материалам регистров (табл. 1, 2).

Исследование ORBIT

Целью исследования ORBIT (The Optimal Management of patients with rheumatoid arthritis who Require Biologic Therapy) являлось сравнение эффективности лечения, безопасности и экономической эффективности РТМ и иФНОα у пациентов с РА, активным несмотря на лечение БПВП, ранее не получавших терапии ГИБП [15]. Фактически ORBIT является первым исследованием, в котором проводилось прямое сопоставление ГИБП с разными механизмами действия, связанного с подавлением В-клеточного компонента иммунопатогенеза РА или активности центрального «провоспалительного» цитокина — ФНОα. В исследование было включено 329 больных, которые были рандомизированы на две группы: 144 пациента получали инфузии РТМ, а 151 пациент — иФНО (ЭТЦ и АДА). DAS28 через 12 мес составила -2,6 (SD 1,4) от исходного в группе РТМ и -2,4

Таблица 1 Клиническая характеристика пациентов, вошедших в исследования эффективности РТМ при РА

Параметры	ORBIT		SWITCH-RA		VARIAR		MIRA	CORRONA	GERINIS		
	РТМ+МТ	иФНОα+МТ (АДА/ЭТЦ)	РТМ+МТ	иФНОα+МТ	РТМ+МТ	иФНОα+МТ	РТМ+МТ	РТМ+МТ	РТМ	РТМ+МТ	РТМ+ЛЕФ
Число пациентов	144	151 (91/60)	405	323	54	49	649	265		1,954	
Возраст, годы	57±10	57±10	56,5±12,6	54,7±13,3	58,0±14,1	50,9±12,3	57,4±0,5	57 (50–65)		56,4±12,4	
Женщины, %	72	72	76,5	80,2	77,7	67,3	75,95	80,0		76,7	
Длительность болезни, годы	8,0±7,4	6,7±7,1	9,1±7,7	7,8±6,8	5,7±3,2	6,1±2,9	12,8±0,4	13 (7–22)		11,7±9,6	
БПВП в анамнезе	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (0–2,0)								4,6 SD	
иФНО в анамнезе, %		Нет		Неэффективность 1-й линии иФНОα	ЭТЦ – 31	32	1 ГИБП – 54,2	1 ГИБП – 43	1,4 SD	0 ГИБП – 20,5	
					ИНФ – 25	22	2 ГИБП – 32,4			1 ГИБП – 33,3	
					АДА – 44	46	>2 ГИБП – 12,5	≥2 ГИБП – 57		2 ГИБП – 31,6	
										3 ГИБП – 14,6	
ЧПС (n)	9±5	9±5	7,5±5,5 SD	6,1±5,6 SD	8,8±4,1	7,5±3,7		6 (2–10)			
ЧБС (n)	17±7	16±7	10,2±7,1 SD	8,2±6,8 SD	8,6±4,5	6,6±4,1		7 (2–12)			
РФ+, %	И/или АЦБ	И/или АЦБ	84,1	65,6*	70,2	75,7		130/173 (75,1)	79,2		
АЦБ+, %	И/или РФ	И/или РФ	69,1	59,4	50,2	53,1		48/65 (73,8)			
Двойная позитивность		–	81,7	70,6**							
СРБ, мг/л	19±24	21±22	26,1±41,4	23,8±39,7	27,6±18,4	21,4±12,7					
СОЭ, мм/ч	32±24	37±28	38,9±26,7	32,5±24,7	41,0±24,1	38,7±22,9					
DAS28-CO3	6,2±0,9	6,2±1,1	5,2±1,2	4,8±1,3*	5,45±1,5	5,18±1,8	5,85±0,48			5,7±1,2	

Примечание. *p<0,0001; **p = 0,0004. МТ – метотрексат, иФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли α, АДА – адалимумаб, ЭТЦ – этанерцепт, ЛЕФ – лефлуномид, БПВП – базисные противовоспалительные препараты, ЧПС – число припухших суставов, ЧБС – число болезненных суставов, РФ – ревматоидный фактор, АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам, СРБ – С-реактивный белок, SD – стандартное отклонение.

Таблица 2 Сравнительная эффективность РТМ при РА

Параметры	ORBIT				SWITCH-RA				VARIAR				MIRA	CORRONA	GERINIS										
	РТМ+МТ		иФНОα+МТ		РТМ+МТ		иФНОα+МТ		РТМ+МТ		иФНОα+МТ		РТМ+МТ	РТМ+МТ	РТМ 3 курса			РТМ+МТ 3 курса			РТМ+ЛЕФ 3 курса				
															1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й		
															Наблюдение каждые 4 и 8 мес после введения										
Показатели/ длительность, мес	6	12	6	12	6				6				4	12											
Критерии ACR:																									
ACR20	61	66	65	71	6				6				4	12											
ACR50	37	49	41	45	6				6				4	12											
ACR70	15	23	17	26	6				6				4	12											
Эффективность (EULAR), %:																									
хороший эффект	29	43	29	40	38,5	29,4	21	25,7					78,2												
удовлетворительный эффект	83	87	76	82	69,1	59,1	43	34,3	78,2																
отсутствует	17	13	24	18					35	40															
DAS28 ≤2,6 (ремиссия), %	14	23	16	21													9,8–29,5****								
Снижение DAS28 (абс. знач.)	-2,6		-2,4*		-1,5±0,2 -14,4±4,5	-1,1±0,2** -7,3±4,8***	-1,25±0,6	-0,42±0,1									4 мес -1,4 -1,3 -1,0 -1,4 -1,0 -1,2 -1,5 -1,0 -0,8 8 мес -1,4 -1,5 -0,9 -1,3 -1,0 -1,0 -1,4 -1,0 -1,1								
CDAI ≤2,8 (ремиссия), %															10,9										
Снижение CDAI (абс. знач.)															-10,3										

Примечание. *Разница значения DAS28 между когортами составила -0,19 (95% ДИ – от -0,51 до 0,13; $p=0,24$); ** – $p=0,007$; *** – $p=0,006$ в группе пациентов с серопозитивным РА (по РФ и/или АЦБ); **** – доля пациентов, достигших ремиссии по DAS28, увеличилась с 9,8% (1-й курс, 8 мес) до 29,5% (3-й курс, 8 мес). ACR – Американская коллегия ревматологов.

(SD 1,5) в группе, получавшей иФНОα. При заданном допустимом пределе ошибки (0,6) разница динамики DAS28 в обеих группах между исходным значением и наблюдением в 12 мес составила -0,19 (95% ДИ – от -0,51 до 0,13; $p=0,24$). Таким образом, значимых различий в эффективности препаратов с различными механизмами действия в качестве первой линии терапии ГИБП получено не было. При неэффективности или непереносимости проводилось переключение (switch) на иФНОα или РТМ соответственно. В группе иФНОα на лечение РТМ было переключено 49 (32%) пациентов из 151, на иФНОα – 28 (19%) пациентов из 144 ($p=0,008$). Частота серьезных инфекций в группах больных РА, получавших РТМ или иФНОα, значимо не различалась (5,6 и 3,3% соответственно). При этом экономические расходы на лечение были ниже в группе РТМ, чем иФНОα (£9405 против £11 523; $p<0,0001$), при оценке EQ-5D различия между группами РТМ и иФНОα были статистически не значимыми – 0,546 (SD 0,212) против 0,519 (SD 0,248) ($p=0,235$), что указывает на соотносимое значение QALY.

Лечение РТМ в первой линии терапии ГИБП может рассматриваться не только как эффективная, но и как экономически выгодная стратегия лечения.

Исследование SWITCH-RA

Целью многоцентрового исследования SWITCH-RA [16] было сравнение эффективности РТМ и иФНОα во второй линии терапии у пациентов с неадекватным ответом на иФНОα. В исследование было включено 728 пациентов, из которых 405 получали РТМ, а 323 – другой иФНОα. Все пациенты получали сопутствующую

терапию МТ. Длительность применения первого иФНОα составила около 25 мес. Средняя динамика DAS28-СОЭ через 6 мес терапии в группе РТМ составила $-1,5\pm0,2$, на фоне применения второго иФНОα – $-1,1\pm0,2$ ($p=0,007$). У пациентов, прекративших терапию «первым» иФНОα из-за неэффективности динамика индекса DAS28-СОЭ составила -1,7 против -1,3 ($p=0,017$), но не была статистически значимой у пациентов, прекративших лечение из-за непереносимости (-0,7 против -0,7; $p=0,894$) в группах, получавших РТМ и «второй» иФНОα. У пациентов с серопозитивным по РФ РА положительная динамика индекса DAS28-СОЭ в группе РТМ была более выражена, чем в группе иФНОα ($-1,6\pm0,3$ против $-1,2\pm0,3$; $p=0,011$), а у пациентов с серопозитивным РА, «переключенных» из-за неэффективности, она составила $-1,9\pm0,3$ против $-1,5\pm0,4$ ($p=0,021$). Общая частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) была сходной.

Таким образом, пациентов с резистентностью к иФНОα предпочтительно переключать на препарат с другим механизмом действия, в данном случае – на РТМ, который является более эффективным в группе больных, позитивных по РФ.

Исследование VARIAR

В этом исследовании сравнивались эффективность и безопасность РТМ и иФНОα во «второй линии» терапии ГИБП [17]. В исследование были включены 103 пациента; 54 пациента получили лечение РТМ и 49 пациентов – «вторым» иФНОα, в том числе 23 – ЭТЦ, 16 – АДА и 10 – ИНФ. Число пациентов, у которых был эффективен РТМ (хороший/умеренный ответ по критериям Европейской

антиревматической лиги — EULAR) во «второй линии» терапии ГИБП, было больше, чем при применении «второго» иФНОα: 64 и 59% соответственно.

Регистр MIRA

В регистре MIRA (MabThera In Rheumatoid Arthritis) [18] были включены пациенты, получающие РТМ, с непереносимостью и/или неэффективностью хотя бы одного иФНОα в анамнезе. К 16-й неделе терапии у 78,2% пациентов, получающих РТМ, отмечался умеренный ответ по критериям EULAR, значение индекса DAS28 со временем уменьшалось (ANOVA; $p < 0,001$), при этом динамика DAS28 была максимальной в первый год лечения РТМ, с последующей стабилизацией. Максимальная длительность периода наблюдения составила 254 нед, средняя длительность терапии РТМ — $168,7 \pm 4,5$ нед, при этом 433 (66,7%) пациента получали РТМ на момент окончания исследования, 182 (28,0%) прекратили лечение и 34 (5,2%) были потеряны для контроля. В качестве предикторов успешного длительного лечения РТМ ($n=433$), в сравнении с прекращением терапии ($n=216$), были выявлены: меньшее количество предшествующих иФНОα: $1,39 \pm 0,042$ против $1,73 \pm 0,069$ (chi-square, $p < 0,001$) и позитивность по РФ — 85,3% против 71,6% (chi-square; $p = 0,001$) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — 85,8% против 69,7% (chi-square; $p = 0,003$). РТМ может являться препаратом выбора у пациентов без предшествующей терапии ГИБП или с неэффективностью одного иФНОα в анамнезе.

Регистр CORRONA

В регистре CORRONA (The Consortium of Rheumatology Researchers of North America) [19] оценивалась эффективность РТМ в отношении динамики снижения активности РА, достижения низкой активности или ремиссии у пациентов с неэффективностью одного (43%) или двух и более (57%) иФНОα в анамнезе. К 12-му месяцу наблюдения на фоне терапии РТМ число пациентов с различной степенью активности в сравнении с исходной составило: высокая активность — 28% против 50%, умеренная — 28% против 32%, низкая активность заболевания — 33% против 18%; у 11% установлена ремиссия РА. В целом среднее значение CDAI на исходном уровне составило 24,2 и уменьшилось до 16,1 (CDAI ср. -8,1, 95% ДИ — от -9,8 до -6,4). У пациентов с низкой активностью заболевания к началу исследования среднее увеличение CDAI составило 2,3 (95% ДИ -0,12—4,71), тогда как у пациентов с умеренной и высокой исходной активностью среднее снижение CDAI достигало -2,2 (95% ДИ -4,47—0,16) и -15,5 (95% ДИ от -12,2 до -8,4) соответственно. При назначении РТМ CDAI от исходного была больше в группе пациентов с одним предшествующим иФНОα, в отличие от получавших два иФНОα и более: 17,5 против 24,4 ($p = 0,001$). При этом из 218 пациентов с умеренной/высокой активностью в начале исследования у пациентов с одним предшествующим иФНОα (базовый CDAI=25,0) изменение среднего значения CDAI составило -10,1 (95% ДИ — от -13,2 до -7,0); с двумя и более иФНОα в анамнезе (базовый CDAI=30,0) -10,5 (95% ДИ — от -12,9 до -8,0). В первой группе 10 и 40% пациентов с умеренной и высокой исходной активностью РА достигли ремиссии/низкой активности к 12-му месяцу наблюдения; в группе с двумя и более иФНОα в анамнезе — 7 и 22% соответственно. Нескорректированное отноше-

ние шансов (ОШ) для достижения низкой активности/ремиссии у пациентов с умеренной/высокой активностью болезни на исходном уровне составило 0,40 (95% ДИ 0,22—0,73) для группы с двумя и более иФНОα в анамнезе по сравнению с одним предшествующим иФНОα (после корректировки диапазон ОШ — 0,38—0,44).

Хороший клинический эффект наблюдался у всех пациентов, но у пациентов с одним предшествующим иФНОα в анамнезе отмечались более низкое исходное значение CDAI и более быстрая динамика клинического улучшения. В этой группе отмечена большая вероятность достижения низкой активности/ремиссии, по сравнению с пациентами, ранее получавшими не менее двух иФНОα.

Регистр GERINIS

В процессе проспективного многоцентрового 6-летнего исследования по оценке безопасности и эффективности терапии РТМ были проанализированы 2484 пациента с РА, получавших РТМ (22,7% из них — в качестве монотерапии) [20]. Клинические визиты были зафиксированы на базовой линии: первая инфузия, 15-й день и далее — в 4, 8, 12, 16, 20 и 24 мес — три курса РТМ, один в 8 мес. После трех курсов лечения среднее значение DAS28 снизилось до 3,6 и сохранялось к 4-му и 8-му месяцам наблюдения. Доля пациентов с низкой активностью РА увеличилась с 3,5% на исходном уровне до 23,7% (после одного курса, 8-й месяц наблюдения), 30,8% (второй курс, 8-й месяц) и 42,4% (третий курс, 8-й месяц). РТМ также был эффективен у пациентов, получавших более одного иФНОα в анамнезе: доля пациентов с ремиссией по DAS28 увеличилась с 9,8% (первый курс, 8 мес) до 29,5% (третий курс, 8-й месяц). Клинически значимое снижение HAQ-DI было отмечено во всех трех группах к 8-му месяцу наблюдения: первый курс — 48,6%; второй курс — 42,0%; третий курс — 32,6%. Динамика DAS28 положительно коррелировала с умеренными титрами РФ <50 МЕ/мл (коэффициент корреляции Спирмена 0,21). У пациентов, серонегативных по РФ и с высокими титрами РФ (>50 МЕ/мл), статистически значимых различий в эффективности РТМ выявлено не было. Эффективность РТМ в виде монотерапии была сопоставима с эффективностью комбинированной терапии РТМ+МТ ($n=879$) и РТМ+ЛЕФ ($n=215$). Связи между возрастом пациентов и эффективностью терапии РТМ отмечено не было, однако частота НЛР была ниже у пациентов 60 лет и старше, по сравнению с пациентами моложе 60 лет.

Регистр CERERRA

В рамках регистра CERERRA (Collaborative European REgister for Rituximab in RA) оценивалась эффективность стандартной (два раза по 1000 мг) и низкой (дважды по 500 мг) доз РТМ, в том числе при инициации терапии РТМ [21]. В анализ были включены 2873 пациента, большинство из которых ($n=2625$; 91,4%) получали РТМ в дозе 1000 мг дважды и 248 (8,6%) — в дозе 500 мг дважды. Положительная динамика индекса DAS28 через 3 мес была более выражена в группе, получавшей дозу РТМ 1000 дважды: $1,9 \pm 1,4$ ($n=991$) против $1,3 \pm 1,3$ ($n=125$; $p < 0,0001$), но через 6 мес достоверных различий в сравниваемых группах пациентов выявлено не было. Доза РТМ не являлась статистически значимым предиктором достижения «хорошего» ответа по критериям EULAR (ОШ=1,08; 95% ДИ 0,40—2,94; $p = 0,88$) или хорошего/умеренного ответа

по критериям EULAR (ОШ=1,22; 95% ДИ 0,37–4,09; $p=0,74$). Таким образом, по клинической эффективности (через 6 мес) стандартная и низкая дозы РТМ достоверно не различались. Данные, касающиеся влияния режима дозирования РТМ на прогрессирование деструкции суставов, отсутствуют [22].

Исследование SMART

В этом исследовании (eSsaï MAbthera sur la dose de Re-Traitement) [23] у пациентов, достигших «хорошего/умеренного» эффекта (EULAR) на терапию РТМ (1000 мг дважды) через 6 мес после инициации анти-В-клеточной терапии в дозе 1000 мг дважды (В), последующее двукратное введение 500 мг (А) не уступало более высокой дозе по эффективности. В исследование были включены 168 пациентов, переключенных с иФНО α . При заданном уровне значимости $\alpha = 2,5\%$, допустимом пределе ошибки 20% (444) от среднего DAS28-СРБ AUC (среднее $\pm$ SD – 2218 $\pm$ 967): динамика между AUC_{DAS28-СРБ} в 1-й день инфузии и AUC_{DAS28-СРБ} на 104-й неделе (среднее $\pm$ SD) была аналогичной между группами А (2761 $\pm$ 508) и В (2666 $\pm$ 490); скорректированная средняя разница составила 51,4 (95% ДИ – от -131,2 до 234). Не наблюдалось статистически значимых различий между средним временем до повторного лечения: 263 дня (IQR 227–294) в группе А и 255 дней (IQR 234–358) в группе В. Среднее число курсов РТМ в год составляло 1,2 (диапазон – 0,6–1,7).

Таким образом, пациенты, достигшие «хорошего/умеренного» эффекта (EULAR) на терапию РТМ (1000 мг дважды) через 6 мес после инициации анти-В-клеточной терапии могут получать дальнейшую терапию в дозе 1000 мг однократно.

Данные метаанализов

В метаанализе I. Tveite и соавт. [24] проведено сравнение клинической эффективности ГИБП (АДА, цертолизумаба пэггола – ЦЗП, ЭТЦ, голимумаба – ГЛМ, инфликсимаба – ИНФ, абатацепта – АБЦ, РТМ, тоцилизумаба – ТЦЗ) при монотерапии или в комбинации с БПВП: 19 798 пациентов, получали ГИБП, 8037 – БПВП и 1165 – плацебо (ПЛ). Длительность наблюдения колебалась от 0,13 до 13,1 года. Эффективность всех ГИБП (за исключением ЭТЦ) была выше в комбинации с БПВП. При этом РТМ (в комбинации с БПВП) оказался более эффективным, чем ГЛМ, ИНФ, АБЦ.

В метаанализе M. Bredemeier и соавт. [25], в котором сравнивалась эффективность и безопасность двух доз РТМ (1000 мг дважды и 500 мг дважды), статистически значимых различий выявлено не было. Интересно, что высокая доза РТМ ассоциировалась с умеренным повышением частоты инфузионных реакций при введении первой дозы препарата ($p=0,02$). Более подробно сравнительная эффективность различных доз РТМ рассматривается в этом номере журнала «Научно-практическая ревматология».

Безопасность

R. van Vollenhoven и соавт. [26, 27] обобщили материалы длительного применения РТМ (в течение 9,5 года, а затем и 11 лет) у 3194 пациентов с РА. Наиболее часто отмечено развитие инфекции верхних дыхательных путей, назофарингита, инфекции мочевыводящих путей, бронхита, синусита, диареи и гастроэнтерита, а среди тяжелых инфекций – пневмонии. В целом, риск серьезных

инфекций был стабильным и не увеличивался с течением времени на фоне нескольких курсов лечения. Частота герпетической инфекции составила 9,0 на 1000 пациенто-лет, что было сопоставимо с частотой этого осложнения на фоне монотерапии МТ (11,7 на 1000 пациенто-лет) и в общей популяции больных РА (11,5 на 1000 пациенто-лет).

Недавно были опубликованы результаты 5-летнего исследования LAUNCH (The non-interventional safety study of rituximab in patients with severe active rheumatoid arthritis) [28], в которое были включены 233 пациента (средний возраст – 59 лет, средняя длительность заболевания – 14,3 года). Большинство пациентов (75%) были серопозитивны по РФ. Факторами риска, влияющими на частоту НЛР, были высокое исходное ЧПС, возраст старше 65 лет, монотерапия РТМ. В целом, у пациентов старше 65 лет отмечалась более высокая частота НЛР по сравнению с пациентами молодого возраста (1,53; 95% ДИ 1,16–2,02; $p=0,002$, против 2,88; 95% ДИ 1,34–6,21; $p=0,005$ соответственно). Частота НЛР составляла 48,36 на 100 пациенто-лет, что значительно ниже, чем в РПКИ (239 на 100 пациенто-лет) [27], и соответствует данным регистра GERINIS (39,58 на 100 пациенто-лет) [20].

В рамках финского национального регистра (National Register for Biologic Treatment in Finland и Central Finland Central Hospital) [29] были проанализированы материалы применения БПВП ($n=1400$), ИНФ ($n=642$), ЭТЦ ($n=1245$), АДА ($n=1207$) и РТМ ($n=438$), касающиеся частоты серьезных инфекций, требующих госпитализации на фоне лечения ГИБП и БПВП. Риск инфекций составил 1,2 (95% ДИ 0,63–2,3) для ИНФ, 0,84 (95% ДИ 0,53–1,3) для ЭТЦ, 0,98 (95% ДИ 0,60–1,6) для АДА и 1,1 (95% ДИ 0,59–1,9) для РТМ. Эти данные свидетельствуют о сходном риске развития инфекционных осложнений на фоне лечения РТМ и иФНО α .

В рамках регистра CORRONA [30] исследовалась частота серьезных инфекций при «переключении» с РТМ на другой ГИБП у 215 пациентов с РА. Уровень инфекции составил 0,34 пациенто-лет (95% ДИ 0,22–0,52), а после «переключения» – 0,30 (95% ДИ 0,17–0,52) и 0,41 (95% ДИ 0,22–0,77). Таким образом, увеличение частоты серьезных инфекций у пациентов после «переключения» с РТМ на другой ГИБП не отмечено.

Ретроспективное когортное исследование (National Health Insurance Research Database) было посвящено изучению риска развития туберкулеза на фоне терапии РА [31]. В исследование вошли 3577 пациентов, получавших ЭТЦ, и 1678 – АДА в комбинации с МТ, а 763 пациента с неэффективностью или непереносимостью иФНО α получали РТМ. Пациенты, принимающие только БПВП, составили группу сравнения ($n=36\,162$). Пожилой возраст (≥ 65 лет, ОШ = 4,37), мужской пол (ОШ = 1,87) и применение ГК (≥ 5 мг/сут, ОШ = 2,70) были значимыми факторами риска развития туберкулеза. На фоне лечения РТМ развитие туберкулеза отмечено только у двух больных (ОШ = 0,08; 95% ДИ 0,02–0,31; $p<0,001$).

Материалы регистра BSRBR-RA (British Society for Rheumatology Biologics Register Rheumatoid Arthritis) позволили получить данные о безопасности применения РТМ и иФНО α у пациентов с РА, страдавших онкологическим заболеванием до назначения ГИБП [32]. Были проанализированы пациенты, получающие в качестве «первой линии» терапии иФНО α ($n=14\,168$) или РТМ ($n=257$).

В группу сравнения вошли пациенты, получающие терапию только БПВП ($n=3787$). Всего было выявлено 425 пациентов со злокачественными новообразованиями: 243 (1,7%) в группе иФНО α , 23 (8,9%) в группе РТМ и 159 (4,2%) в группе сравнения. В обеих группах более чем в 80% случаев имели место солидные опухоли, лимфопролиферативные злокачественные опухоли и меланома. Пациенты с меланомой не получали РТМ. Онкологические заболевания имели место за 10 лет до включения в регистр в 56,8; 17,4 и 37,1% случаев у пациентов, получающих иФНО α , РТМ и БПВП соответственно. Наиболее частым злокачественным новообразованием во всех группах пациентов был рак молочной железы, в группах БПВП и иФНО α — меланома, в группе РТМ — лимфома. У 5% (13 из 243) пациентов, получавших иФНО α , отмечены рецидивы рака (локально или метастазы), по сравнению с 4% (1 из 23) на фоне терапии РТМ и 12% (19 из 159) на фоне БПВП. В среднем за 5 лет наблюдения у пациентов с РА и установленным ранее онкологическим заболеванием лечение иФНО α или РТМ не приводит к повышенному риску рецидива или развитию другого злокачественного новообразования.

Эти данные совпадают с материалами других авторов, которые не обнаружили повышения риска появления злокачественных новообразований в зависимости от длительности приема РТМ [33]. В то же время высокая активность воспалительного процесса при РА является основным фактором, определяющим риск развития рака, особенно лимфом [34, 35].

РТМ-индуцированная нейтропения

По данным французского регистра AIR (AutoImmunity and Rituximab registry), из 4179 пациентов, получающих РТМ, нейтропения была зафиксирована у 25 (1,3%; 0,6 на 100 пациенто-лет), в среднем через 4,5 (3–6,5) мес после последней инфузии РТМ [36]: после первого курса — у 2 пациентов, после второго курса — у 4 пациентов, после третьего курса — у 7 пациентов и после четвертого курса и позднее — у 12 пациентов. РТМ-индуцированная нейтропения не ассоциировалась с нарастанием частоты серьезных инфекционных осложнений.

РТМ-индуцированный агранулоцитоз на фоне В19-парвовирусной инфекции

Агранулоцитоз (количество нейтрофилов $<0,5$ г/л) встречается при лечении РТМ лимфом и рассматривается как отсроченная нейтропения [37]. При лечении РТМ РА нарушение гранулопоэза происходит через 3–4 нед после инфузии. Причинами отсроченной нейтропении являются токсичность препарата, образование антигранулоцитарных антител, апоптоз нейтрофилов, полиморфизм низкоаффинного рецептора IgG Fc γ RIIIA (CD16), продукция стромального фактора (SDF1) во время восстановления популяции В-лимфоцитов, так же как и при вирусной инфекции [38]. Среди вирусных патогенов человека инфекция RVB19 может вызывать лейкопению и агранулоцитоз как у здоровых лиц, так и у пациентов, получающих лечение цитостатическими и иммуносупрессивными препаратами. Первое сообщение о развитии агранулоцитоза у больного РА через 8 нед после первой инфузии РТМ было опубликовано Н. Marotte и соавт. [39]. У больного определялось нарушение дифференцировки гранулоцитов на уровне промиелоцитов и отмечен положительный эффект применения гранулоцитарно-макрофагального колоние-

стимулирующего фактора (ГМ-КСФ). В связи с низкой остаточной концентрацией РТМ и отсутствием антигранулоцитарных антител в качестве этиологического фактора развития агранулоцитоза рассматриваются вирусные инфекции, в частности парвовирус В19. С. Giraud и соавт. [40] представили описание двух случаев РТМ-индуцированного агранулоцитоза на фоне В19-инфекции, подтвержденной выявлением парвовируса В19 в костном мозге. При этом получен быстрый и стойкий эффект на фоне лечения ГМ-КСФ. При тяжелой стойкой нейтропении, рефрактерной к ГМ-КСФ, рекомендуется применение внутривенного иммуноглобулина (режим введения 0,4–0,5 г/кг в сутки в течение 5–10 дней или 1 г/кг в течение 2 дней), в котором присутствуют антитела к парвовирусу В19 [41–43]. Рекомендуется контролировать уровень нейтрофилов после каждого цикла РТМ и перед последующим курсом [44].

Схемы лечения

В настоящее время, в соответствии с рекомендациями, РТМ при начальной инфузии следует вводить длительно, в течение 4,25 ч, а для последующих инфузий — 3,25 ч. Этот режим основан на использовании РТМ при неходжкинской лимфоме. Длительное время инфузии и частое изменение скорости инфузии не только неудобно для пациентов, но увеличивает затраты на лечение.

В исследовании RATE-RA [45] частота инфузионных реакций (ИР) составляла 16,2% (95% ДИ 12,5–20,5%) при сравнении с данными открытых РКИ, скорректированных на долю пациентов исходно, с одним и двумя предшествующими курсами РТМ — 20,7% (95% ДИ 19,4–22,1%). Инфузии 2-я (15-й день), 3-я (168-й день), 4-я (182-й день) проводились в течение 2 ч. Из 337 пациентов, получивших инфузию с более высокой скоростью, 22 (6,5%; 95% ДИ 4,1–9,7%) имели в общей сложности 30 ИР, тошнота (1,2%) и озноб (0,9%) были наиболее распространенными реакциями, что сходно со скорректированными данными — 8,1% (95% ДИ 7,2–9,1%) при стандартной скорости инфузии. Частота ИР для 3-й и 4-й инфузий, по сравнению со скорректированными показателями, составила: 5,9% (95% ДИ 3,5–9,3%) против 11,5% (95% ДИ 10,3–12,8%) для 3-й инфузии и 0,7 (95% ДИ 0,1–2,6%) против 5,0% (95% ДИ 4,2–6,0%) для 4-й для инфузии. Таким образом, частота ИР и доля пациентов, которые испытывали ИР, последовательно уменьшались с каждой инфузией и соответствовали или были ниже скорректированных данных клинических испытаний. Введение РТМ с более высокой скоростью (2 ч) хорошо переносится и не связано с увеличением частоты ИР [46, 47]. Увеличение скорости инфузии РТМ требует дальнейшего изучения и более детальной оценки безопасности, несмотря на экономическую эффективность. В обобщенном анализе, посвященном безопасности применения РТМ, показатель частоты инфузионных реакций составил 23% во время первой инфузии и уменьшался с каждым последующим циклом. Большая часть ИР были расценены как легкие и умеренные, редко — тяжелые ($<1\%$). Наиболее распространенными ИР были: головная боль, зуд, першение в горле, пот, сыпь, повышение артериального давления и лихорадка.

Экономическая эффективность

По данным S. Manders и соавт. [48], средняя разница между экономическими затратами на лечение АБЦ

и РТМ составила € 5,586 (95% ДИ 3,681–7,491; $p < 0,001$), и ФНО α и РТМ – € 3,758 (95% ДИ 1,661–5,856; $p = 0,001$). Эта сумма составляет чистую выгоду и может рассматриваться как добавочная стоимость, влияя на готовность пациентов оплачивать лечение. В 95% ДИ размер чистой выгоды за QALY был выше при РТМ по сравнению с АБЦ ($p < 0,001$) и РТМ против иФНО α ($p < 0,05$) в пределах € 0–80 000. РТМ является экономически выгодным препаратом для переключения на вторую линию терапии ГИБП, эти данные подтверждают ряд предыдущих исследований [49, 50].

В исследовании L. Quartuccio и соавт. [51] оценивались экономическая эффективность терапии РТМ пациентов с серопозитивным РА с неэффективностью/непереносимостью иФНО α в анамнезе. 102 пациента были разделены на две группы: курсовое введение РТМ назначалось соответственно с динамикой клинико-лабораторной активности ($n=47$) или каждые 6 мес ($n=55$). При расчете 10-, 20- и 30-летнего сценария экономических затрат первый режим лечения оказался более выгодным и ассоциировался с более высоким качеством жизни. Динамика индекса DAS28 была сходной на всем протяжении лечения, в то время как динамика HAQ в 6 мес (1,25; 95% ДИ 0–2,875 против 1,75; 95% ДИ 0,5–3,0; $p = 0,003$) и 12 мес (1,20; 95% ДИ 0,1–3,0 против 1,75; 95% ДИ 0–3,0; $p = 0,0004$) была статистически значимой, но не в 24 мес. В анализе 10-летнего сценария средняя добавочная экономия при первом режиме лечения составила € 18 400, что ассоциировалось с ростом значения QALY 1,75 (95% ДИ 1,02–2,37). В расчете € 35 000/QALY режим назначения РТМ при нарастании клинико-лабораторной активности был экономически эффективным в 95,1; 93,5 и 93,2% в 10-, 20- и 30-летнем сценарии соответственно, при этом качество жизни было выше при всех сценариях именно в этой группе.

Биоаналоги ритуксимаба

Опубликованы результаты I фазы исследования фармакокинетики биосимиляра РТМ ПФ-05280586 [52] в сравнении с РТМ из Европы и США, а также общей безопасности применения препарата и иммуногенности. В исследование были включены 198 пациентов, переключенных с иФНО α . Средняя DAS28-СРБ-AUEC между ПФ-05280586 и РТМ-ЕС (0,076 и 0,083 соответственно) и между ПФ-05280586 и РТМ-США (0,32 и 0,33 соответственно), в пределах заданного 90% ДИ (от -0,05 до 0,57). ACR20 AUEC между ПФ-05280586 и РТМ-ЕС (-0,016 и 0,012); между ПФ-05280586 и РТМ-США (-0,084 и 0,077), в пределах 90% ДИ (от -0,16 до 0,023). Отмечалась деплеция В-клеток – cd19+ и стабильная супрессия к 25-й неделе (в среднем 120–126 дней). В течение всего лечения уровень антител к препарату во всех трех группах был сопоставимым, нейтрализующего действия не отмечено. В общей сложности у 136 (61,8%) пациентов были зафиксированы нежелательные реакции [$n=50$ (68,5%), $n=41$ (55,4%) и $n=45$ (61,6%), получавших ПФ-05280586, РТМ-ЕС и РТМ-США соответственно]. В частоте нежелательных явлений клинически значимых различий не выявлено. Биосимилар ПФ-05280586 был сопоставим по достижению клинического ответа (по критериям ACR) и динамике DAS28-СРБ и может являться эквивалентом анти-В-клеточной терапии у пациентов с РА.

Исследование BIORA

Опубликованы данные сравнительного клинического исследования III фазы препаратов РТМ (Ацеллбия® и Мабтера®) [53] при РА (исследование BIORA – BIOsimilar of Rituximab in rheumatoid Arthritis), в котором оценивалась терапевтическая эквивалентность препаратов Мабтера® и биоаналога РТМ Ацеллбия®, а также их взаимозаменяемость. В исследование были включены 160 пациентов из 21 аккредитованного лечебного центра – в России, Беларуси, Украине и Индии. В группу получавших препарат Ацеллбия® вошли 83 пациента, в группу препарата Мабтера® – 77. Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту, антропометрическим показателям, продолжительности заболевания (в среднем около 7 лет), активности заболевания.

Через 24 нед после начала лечения эффект ACR20 отмечен у 84,1% пациентов в группе препарата Ацеллбия® (95% ДИ 74,75–90,50) и 87% в группе препарата Мабтера® (95% ДИ 77,71–92,79%; $p = 0,773$), что свидетельствует о терапевтической эквивалентности препаратов. Эффект ACR50 зарегистрирован у 55,8% пациентов в группе препарата Мабтера® и 54,4% пациентов группы Ацеллбия® ($p = 0,786$), а ACR70 – в 35,1 и 29,3% случаев соответственно ($p = 0,540$). Улучшение, соответствующее критериям ремиссии (ACR/EULAR), зафиксировано у 14% пациентов обеих групп. Также было изучено влияние «переключения» пациентов, ранее получавших лечение препаратом Мабтера®, на Ацеллбию® (группа МА), и наоборот (группа АМ). Эффективность терапии оставалась высокой: через 24 нед после повторного курса терапии РТМ (т. е. на 48-й неделе исследования) более чем у 1/3 больных во всех группах отмечен эффект ACR70: 34,6 и 40% в группах ММ и АА ($p = 0,914$); 34,6 и 40,7% в группах ММ и МА ($p = 0,779$), 40 и 39,3% в группах АА и АМ соответственно ($p = 0,820$). Во всех парах была достигнута сопоставимая частота эффекта по ACR50: 61,5 и 52% в группах ММ и АА ($p = 0,686$); 61,5 и 51,9% в группах ММ и МА ($p = 0,664$); 52 и 64,3% в группах АА и АМ ($p = 0,229$). Динамика эффективности по ACR20/50/70 вплоть до окончания исследования в сравниваемых группах не различалась ($p > 0,05$ при попарном межгрупповом сравнении во всех оцениваемых временных точках). Полученные результаты свидетельствуют об эквивалентности оригинального препарата Мабтера® и его биоаналога Ацеллбия®. Переключение в терапии с оригинального препарата на биоаналог и наоборот не оказывает негативного влияния на исходы лечения. Не выявлено клинически значимых различий в частоте нежелательных явлений.

Исследование PRAIRI

Это первое исследование по оценке активной терапии РА в стадии предшествующей клинической манифестации (Prevention of clinically manifest Rheumatoid Arthritis by B Cell Directed Therapy in the Earliest Phase of the Disease). Целью данного исследования являлось изучение возможного превентивного действия однократной инфузии РТМ на наступление клинически выраженного артрита [54]. В исследование было включено 82 пациента с артралгиями, двойной серопозитивностью по АЦБ и РФ, у которых никогда не было клинических проявлений артрита и не назначалась терапия БПВП. Половина пациентов получали РТМ, с премедикацией 100 мг метипреда, вторая – премедикацию + ПЛ. Медиана наблюдения составила 29,0 (0–54) мес, в ходе которого у 30 испытуемых развился арт-

рит: 16 из 40 (40%) в группе ПЛ, в среднем через 11,5 мес, и 14 из 41 (34%) в группе РТМ, в среднем через 16,5 мес ($p < 0,0001$). В группе РТМ отмечено снижение риска развития артрита на 55% (ОР=0,45; 95% ДИ 0,154–1,322) и на 40% в группе ПЛ, на последующие 12 мес.

РТМ является эффективным, в том числе экономически, и безопасным препаратом первой линии терапии ГИБП. Его уникальный механизм действия и широкий профиль безопасности позволяют выделить анти-В-клеточную терапию как один из ключевых компонентов лечения РА [13, 55]. В дальнейших исследованиях влияние различных курсовых доз, а также выявление предикторов эффективности РТМ, наряду с материалами о безопасности применения в течение длительного периода времени, бу-

дут иметь решающее значение для определения места РТМ и анти-В-клеточной терапии в целом в развивающейся парадигме лечения 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. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008 [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008].
2. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013 [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013].
3. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370:1861–71. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60784-3
4. 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].
5. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век. Клиническая медицина. 2005;(6):8–12 [Nasonov EL. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis – a look into the 21st century. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2005;(6):8–12 (In Russ.)].
6. Leandro MJ, Cooper N, Cambridge G, et al. Bone-marrow B-lineage cells in patients with rheumatoid arthritis following rituximab therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):29–36. doi: 10.1093/rheumatology/kei148
7. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant*. 2006;6(5 Pt 1):859–66. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01288.x
8. Nakou M, Katsikas G, Sidiropoulos P, et al. Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R131. doi: 10.1186/ar2798
9. Roll P, Palanichamy A, Kneitz C, et al. Regeneration of B cell subsets after transient depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2377–86. doi: 10.1002/art.22019
10. Vital EM, Rawstron AC, Dass S, et al. Reduced-dose rituximab in rheumatoid arthritis: efficacy depends on degree of B cell depletion. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):603–8. doi: 10.1002/art.30152
11. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, et al. Synovial tissue response to rituximab; mechanisms of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):917–25. doi: 10.1136/ard.2007.080960
12. Edwards JC, 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(25):2572–81. doi: 10.1056/NEJMoa032534
13. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита в XXI веке: фокус на ритуксимаб. Современная ревматология. 2009;3(4):67–75 [Nasonov E.L. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis in the 21st century: Focus on rituximab. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(4):67–75 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2009-576
14. Cohen MD, Keystone E. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2015;2:99–111. doi: 10.1007/s40744-015-0016-9
15. Porter D, Melckebeke J, Dale J, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet*. 2016;388:239–47. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00380-9
16. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:979–84. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203993
17. Torrente-Segarra V, Acosta Pereira A, Morla R, et al. VARIAR Study: Assessment of short-term efficacy and safety of rituximab compared to an tumor necrosis factor alpha antagonists as second-line drug therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to a first tumor necrosis factor alpha antagonist. *Reumatol Clin*. 2016;12(6):319–22. doi: 10.1016/j.reuma.2015.11.019
18. Keyser FD, Hoffman I, Durez P, et al. Longterm followup of rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis: Results from the Belgian MabThera in Rheumatoid Arthritis Registry. *J Rheumatol*. 2014;41:1761–5. doi: 10.3899/jrheum.131279
19. Harrold LR, Reed GW, Shewade A, et al. Effectiveness of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in patients with prior exposure to anti-TNF: results from the CORRONA registry. *J Rheumatol*. 2015;42:1090–8. doi: 10.3899/jrheum.141043
20. Wendler J, Burmester G R, Sörensén H, et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R80. doi: 10.1186/ar4521
21. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort: data from the CERERRA collaboration. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:50. doi: 10.1186/s13075-016-0951-z
22. Ferraccioli G, Tulusso B, Gremese E. Could we use a lower dose of rituximab to treat rheumatoid arthritis in clinical practice: pros and cons? *Arthritis Res Ther*. 2016;18:126. doi: 10.1186/s13075-016-1022-1
23. Mariette X, Rouanet S, Sibilia J, et al. Evaluation of low-dose rituximab for the retreatment of patients with active rheumatoid arthritis: a non-inferiority randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1508–14. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203480

24. Tveite IF, Natvig B, Gasemyr J, et al. Comparing effects of biologic agents in treating patients with rheumatoid arthritis: A multiple treatment comparison regression analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0137258. doi: 10.1371/journal.pone.0137258
25. Bredemeier M, Campos GG, de Oliveira FK. Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing low-versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(10):1801-5. doi: 10.1007/s10067-015-2977-z
26. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5 year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1496-502. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201956
27. Van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Longterm safety of Rituximab: final report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial program over 11 years. *J Rheumatol*. 2015;42:1761-6. doi: 10.3899/jrheum.150051
28. Vassilopoulos D, Delicha EM, Settas L, et al. Safety profile of repeated rituximab cycles in unselected rheumatoid arthritis patients: a long-term, prospective real-life study *Clin Exper Rheumatol*. 2016;34:893-900.
29. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L, et al. Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. *J Rheumatol*. 2015;42:372-8. doi: 10.3899/jrheum.140853
30. Harrold LR, Reed GW, Karki C, et al. Risk of infection associated with subsequent biologic agent use after rituximab: Results from a National Rheumatoid Arthritis Patient Registry. *Arthritis Care Res*. 2016;68(12):1888-93. doi: 10.1002/acr.22912
31. Tsai-Ling Liao, Ching-Heng Lin, Yi-Ming Chen, et al. Different risk of tuberculosis and efficacy of isoniazid prophylaxis in rheumatoid arthritis patients with biologic therapy: A nationwide retrospective cohort study in Taiwan *PLOS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0153217. April 11, 2016
32. Silva-Fernandez L, Lunt M, Kearsley-Fleet L, et al, on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) Control Centre Consortium. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid. *Arthritis Rheum*. 2016;55:20332039. doi: 10.1093/rheumatology/kew314
33. Solomon DH, Kremer JM, Fisher M, et al. Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):489-97. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.003
34. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:692-701. doi: 10.1002/art.21675
35. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:2069-77. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0300
36. Salmon JH, Cacoub P, Combe B, et al. Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the AutoImmunity and Rituximab registry. *RMD Open*. 2015;1:e000034. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000034
37. Stamatopoulos K, Papadaki T, Pontikoglou C, et al. Lymphocyte subpopulation imbalances, bone marrow hematopoiesis and histopathology in rituximab-treated lymphoma patients with late-onset neutropenia. *Leukemia*. 2008;22:1446-9. doi: 10.1038/sj.leu.2405077
38. Dunleavy K, Hakim F, Kim HK, et al. B-cell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor-1 and granulocyte homeostasis. *Blood*. 2005;106:795-802. doi: 10.1182/blood-2004-08-3198
39. Marotte H, Paintaud G, Watier H, Miossec P. Rituximab-related late-onset neutropenia in a patient with severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:893-4. doi: 10.1136/ard.2007.081166
40. Giraud C, Tatar Z, Soubrier M. Agranulocytosis under biotherapy in rheumatoid arthritis: three cases hypothesis of parvovirus B19 involvement in agranulocytosis observed under tocilizumab and rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis *Clin Rheumatol*. 2016;35:2615-8. doi: 10.1007/s10067-016-3379-6
41. Herzog-Tzafati K, Shiloah E, Koren-Michowitz M, et al. Successful treatment of prolonged agranulocytosis caused by acute parvovirus B19 infection with intravenous immunoglobulins. *Eur J Intern Med*. 2006;17:439-40. doi: 10.1016/j.ejim.2006.02.014
42. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004;350(6):586-97. doi: 10.1056/NEJMra030840
43. Brown KE, Young NS. Parvoviruses and bone marrow failure. *Stem Cells Dayt Ohio*. 1996;14:151-63. doi: 10.1002/stem.140151
44. Pham T, Fautrel B, Gottenberg JE, et al. Rituximab (MabThera) therapy and safety management. Clinical tool guide. *Joint Bone Spine*. 2008;75 Suppl 1:S1-99.
45. Pritchard CH, Greenwald M, Kremer JM, et al. Safety of infusing rituximab at a more rapid rate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RATE-RA study. *BMC Musculoskelat Disord*. 2014;15:177-81. doi: 10.1186/1471-2474-15-177
46. Can M, Alibaz-Oner F, Yimaz-Oner S, et al. Accelerated infusion rates of rituximab are well-tolerated and safe in rheumatology practice: a single-center experience. *Clin Rheumatol*. 2013;32(1):87-90. doi: 10.1007/s10067-012-2094-1
47. Larsen JL, Jacobsen S. Rapid infusion with rituximab: short term safety in systemic autoimmune diseases. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):529-33. doi: 10.1007/s00296-011-2208-0
48. Manders SHM, Kievit W, Adang E, et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:134. doi: 10.1186/s13075-015-0630-5
49. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15:1-278. doi: 10.3310/hta15140
50. Hallinen TA, Soini EJ, Eklund K, Puolakka K. Cost-utility of different treatment strategies after the failure of tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis in the Finnish setting. *Rheumatology*. 2010;49:767-77. doi: 10.1093/rheumatology/kep425
51. Quartuccio L, Di Bidino R, Ruggeri M, et al. Cost-effectiveness analysis of two rituximab retreatment regimens for longstanding rheumatoid arthritis *Arthritis Care Res*. 2015;67(7):947-55. doi: 10.1002/acr.22534
52. Cohen S, Emery P, Greenwald M, et al. A phase I pharmacokinetics trial comparing PF-05280586 (a potential biosimilar) and rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:129-38. doi: 10.1111/bcp.12916
53. Насонов ЕЛ, Зоннова ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-519 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
54. 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.
55. Lopez-Olivo MA, Amezcaga Urruela M, McGahan L, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 20;1:CD007356. doi: 10.1002/14651858

Поражение печени при псориазе и псориатическом артрите: обзор литературы

Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.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: Юлия Леонидовна Корсакова; yulkorsakova@bk.ru

Contact: Yulia Korsakova; yulkorsakova@bk.ru

Поступила 21.02.17

Псориаз (Пс) является хроническим системным заболеванием, поражающим кожу. Исследования позволили выявить высокую распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных Пс по сравнению с общей популяцией, особенно у тех, кто страдает среднетяжелыми и тяжелыми формами Пс с высоким индексом распространенности и тяжести Пс (PASI). Определенную роль в этой взаимосвязи играют аналогичные патогенетические процессы. Среди наиболее вероятных причин выделяют резистентность к инсулину и повышение уровней провоспалительных цитокинов. По последним данным, распространенность НАЖБП и метаболического синдрома среди больных Пс выше, чем в популяции в целом. Кроме того, пациенты с НАЖБП и Пс имеют более высокий риск развития тяжелого фиброза печени, чем лица с НАЖБП и без Пс. Терапия этого состояния несомненно должна проводиться по пути не только модификации традиционных факторов риска, но и надежного подавления воспаления. Наличие ожирения и НАЖБП оказывает отрицательное влияние и на результаты лечения больных псориатическим артритом генно-инженерными биологическими препаратами.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; неалкогольная жировая болезнь печени.

Для ссылки: Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Поражение печени при псориазе и псориатическом артрите: обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):429-435.

LIVER DAMAGE IN PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS: A LITERATURE REVIEW

Korsakova Yu.L., Korotaeva T.V.

Psoriasis (Ps) is a chronic systemic disease that affects the skin. Investigation could reveal the high prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with Ps compared with the general population, especially in those who have moderate to severe Ps with a high Ps area severity index (PASI). Similar pathogenic processes play a definite role in this relationship. The most likely causes are recognized to be insulin resistance and elevated levels of proinflammatory cytokines. According to recent evidence, the prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in patients with Ps is higher than that in the general population. In addition, patients with NAFLD and Ps are at higher risk of severe liver fibrosis than those with NAFLD without Ps. Therapy for this condition certainly needs not only to modify traditional risk factors, but also to reliably suppress inflammation. Obesity and NAFLD have a negative impact on the results of treatment in patients with psoriatic arthritis with biological agents.

Key words: psoriasis; psoriatic arthritis; nonalcoholic fatty liver disease.

For reference: Korsakova YuL, Korotaeva TV. Liver damage in psoriasis and psoriatic arthritis: A literature review. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):429-435 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-429-435>

Псориаз (Пс) является хроническим системным заболеванием, поражающим кожу [1]. Распространенность Пс в различных популяциях составляет 2–3%, независимо от пола [2, 3].

По современным представлениям, в патологический процесс при Пс вовлекается не только кожа, но и другие органы, что влияет на качество жизни больных, приводит к инвалидизации и повышенному, по сравнению с популяцией, уровню смертности [4].

Пс ассоциируется с другими воспалительными заболеваниями, которые имеют общие с ним генетические и воспалительные механизмы [1, 3, 5–8]. В частности, при Пс могут выявляться артрит, увеит, воспалительные заболевания кишечника и метаболический синдром (МС) или его компоненты (центральное ожирение, атерогенная дислипидемия, резистентность к инсулину, высокое

артериальное давление) [3, 9, 10]. Ассоциация Пс и этих заболеваний, скорее всего, объясняется наличием хронического системного воспаления [1, 11].

У пациентов, страдающих Пс, распространены факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, такие как сахарный диабет, гипертензия, дислипидемия и ожирение. Было высказано предположение о том, что Пс, являясь хроническим воспалительным процессом, способствует возникновению кардиоваскулярной патологии и может расцениваться как независимый фактор риска ее развития [12]. Считается, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов при Пс, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкин 6 (ИЛ6), приводит к нарушению регуляции метаболических процессов [13].

За последние годы накоплены данные, позволяющие утверждать, что патология ко-

жи при Пс ассоциируется с заболеваниями печени, в частности, с жировой болезнью печени (ЖБП). Стеатоз печени определяется как наличие по меньшей мере 5% гепатоцитов, содержащих жировые капли, в то время как при стеатогепатите (СГ) выявляются воспаление и гепатоцеллюлярное повреждение с фиброзом или без него [11, 14, 15]. Случаи ЖБП с воспалением, напоминающим алкогольный СГ, но в отсутствие приема алкоголя, были описаны около 30 лет назад в Японии, а затем в США. Термин «неалкогольный (НА) СГ» был применен в 1980 г. для обозначения ЖБП [16, 17]. Этот термин впоследствии был расширен до термина «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП), что позволяет охватить весь спектр проявлений этого заболевания (рис. 1). НАЖБП включает в себя несколько стадий развития: примерно у 30% больных со стеатозом печени развиваются НАСГ и фиброз, а у 20–25% больных с НАСГ впоследствии развивается цирроз [17].

Критериями диагноза НАЖБП являются [18] данные пункционной биопсии (жировая дистрофия печени или воспалительные изменения, сходные с алкогольным гепатитом); отсутствие употребления алкоголя в гепатотоксичных дозах; отсутствие другой патологии печени. Диагноз НАЖБП может быть установлен в тех случаях, когда субъект принимает алкоголь ≤ 30 г в день для мужчин и ≤ 20 г в день для женщин [19]. НАЖБП характеризуется избыточным накоплением жира в печени, связанным с инсулинорезистентностью (ИР), и определяется наличием жирового гепатоза (стеатоза) более чем в 5% гепатоцитов по данным гистологического анализа, или протонной плотности жировой фракции (определяемой по доле объема жировой ткани в печени) $>5,6\%$, оцениваемой с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии (H-MRS), или количественной оценки соотношения жира/воды при селективной магнитно-резонансной томографии (МРТ) [20].

НАЖБП – распространенное явление среди населения в целом, встречающееся в любом возрасте и в любых этнических группах. Хотя ее распространенность оценивается примерно в 33%, ведутся дискуссии по поводу точности данных и чувствительности/специфичности диагностических методов, используемых в обзорах [21]. У субъектов с избыточной массой тела НАЖБП встречается чаще, чем у лиц без ожирения (соответственно в 76 и 16% случаев) [17].

Согласно результатам исследований, которые включают биопсию печени и данные аутопсии, в целом

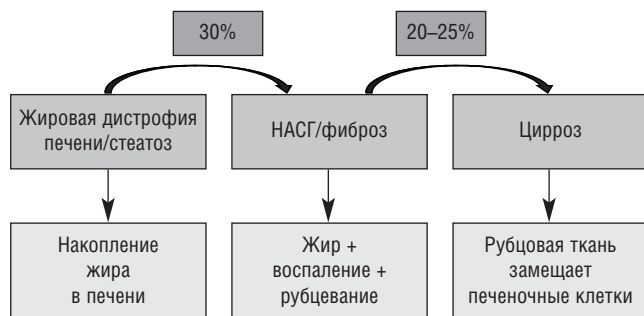


Рис. 1. Течение НАЖБП (по A.N. Ramos и соавт. [9], модифицировано)

у 2–7% населения могут иметь место НАСГ и фиброз или цирроз печени, причем у тучных людей – в 20% случаев [17]. Факторы риска развития НАЖБП включают центральное ожирение, ИР, сахарный диабет 2-го типа и гиперлипидемию, поэтому она рассматривается как одно из проявлений МС [9, 22]. НАЖБП является ведущей причиной повышения уровня ферментов печени и наиболее распространенной формой заболевания печени в развитых странах [7, 17].

НАЖБП включает в себя два патологических состояния: неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ) и НАСГ, последний охватывает широкий спектр тяжести заболевания, включая фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [23, 24] (табл. 1).

НАЖБП может быть вторичной, вызванной лекарствами (глюкокортикоидами, метотрексатом, амиодароном, тамоксифеном), нарушением питания (быстрая потеря массы тела, парентеральное питание), болезнями обмена веществ (с липодистрофией или дисбеталипопротеидемией) и хирургическими вмешательствами в брюшной полости (например, обширная резекция тонкой кишки). Есть также сообщения о ее ассоциации с ВГС, вирусом иммунодефицита человека и синдромом поликистоза яичников [14, 21].

Благодаря исследованиям последних лет было обнаружено, что больные со стеатозом печени имеют такую же продолжительность жизни, как и население в целом, и низкий риск развития терминальной стадии заболевания печени, а у лиц со СГ отмечается увеличение риска прогрессирования фиброза на 37% в течение 3,2 года, при на-

Таблица 1 Спектр НАЖБП и сопутствующих заболеваний

Заболевание	Классификация	Наиболее распространенные сопутствующие заболевания
НАЖБП*	НАЖГ: • простой стеатоз; • стеатоз и небольшое очаговое воспаление НАСГ: • ранний НАСГ: нет фиброза или небольшой фиброз (F0-F1); • фиброзный НАСГ: значительный ($\geq F2$) или распространенный ($\geq F3$) фиброз; • НАСГ-цирроз (F4) Гепатоцеллюлярная карцинома**	Алкогольная жировая болезнь печени (АЖБП)*** Лекарственно-индуцированная жировая болезнь печени*** Жировая болезнь печени, ассоциированная с ВГС (генотип 3)*** Другие***: • гемохроматоз; • аутоиммунный гепатит; • целиакия; • болезнь Вильсона; • липоатрофия; • гипопитуитаризм, гипотиреоз; • голодание, парентеральное питание; • врожденные нарушения метаболизма (болезнь Вольмана – дефицит липазы лизосомальной кислоты)

Примечания. *Также называется первичной НАЖБП и ассоциирована с метаболическими факторами риска/компонентами МС: 1) окружность талии $\geq 94/\geq 80$ см для мужчин/женщин европеоидной расы; 2) артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. или лечение гипертензии; 3) глюкоза 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или наличие сахарного диабета 2-го типа; 4) триглицериды сыворотки >150 мг/дл ($>1,7$ ммоль/л); 5) холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $<40/50$ мг/дл для мужчин/женщин ($<1,0/\leq 1,3$ ммоль/л).

** Может возникнуть при отсутствии цирроза печени и гистологических доказательств НАСГ, но с факторами риска метаболических нарушений.

*** Также называется вторичной НАЖБП. Обратите внимание, что первичная и вторичная НАЖБП могут наблюдаться одновременно у одного индивида. Также НАЖБП и АЖБП могут наблюдаться у одного пациента в случаях наличия факторов риска метаболических нарушений и при регулярном приеме алкоголя в количествах больше безопасных пределов. ВГС – вирус гепатита С.

личии высокого индекса массы тела (ИМТ) и сахарного диабета. Кроме того, у пациентов с НАЖБП выше смертность от болезней печени или сердечно-сосудистых заболеваний, чем в популяции [7].

Основной гипотезой развития НАЖБП является повышенное потребление жирной пищи и накопление жира в печени из-за наличия ИР [21, 25]. Генетика НАЖБП пока недостаточно хорошо изучена. В патогенезе НАЖБП играют роль не только поведенческие особенности субъектов, но и генетические факторы. НАЖБП и Пс могут быть взаимосвязаны, так как имеют общие гены [26].

Псориаз и неалкогольная жировая болезнь печени: распространенность, связь с воспалением и метаболическим синдромом

A. Leonardo и соавт. [27] в 2001 г. впервые описали три случая Пс и сопутствующего НАСГ, подтвержденного с помощью биопсии печени. У этих пациентов была избыточная масса тела и имелись признаки МС. В проспективном наблюдательном исследовании, проведенном в Италии, распространенность НАЖБП среди больных Пс была значительно выше, чем в общей популяции [28, 29]. Популяционные исследования выявили высокую распространенность НАЖБП среди больных Пс по сравнению с населением в целом (табл. 2).

Таблица 2 Основные исследования по изучению взаимосвязи между НАЖБП и Пс (упорядочены по году публикации) (по A. Mantovani и соавт., 2016 [30], модифицировано)

Авторы (страна)	Характеристика исследования	НАЖБП, диагностика	Результаты исследования
Gisondi P. и соавт., 2009 [11] (Италия)	Перекрестное исследование: 130 пациентов с бляшечным Пс и 260 здоровых в контрольной группе были подобраны по возрасту, полу, ИМТ	УЗИ	НАЖБП встречалась значительно чаще у пациентов с Пс, чем в группе контроля (47 и 28% соответственно; $p < 0,001$). У пациентов с Пс и НАЖБП чаще выявлялся МС, более высокий уровень СРБ, более тяжелый Пс (по индексу PASI), чем у пациентов, страдающих только Пс. Согласно многофакторному линейному регрессионному анализу, НАЖБП была связана с более высоким индексом PASI (стандартизованный коэффициент 0,19; $p = 0,03$), независимо от возраста, пола, ИМТ, длительности Пс и потребления алкоголя
Miele L. и соавт., 2009 [31] (Италия)	Ретроспективное исследование, случай-контроль: 142 пациента с Пс и 125 без Пс с НАЖБП, подтвержденной биопсией; группы были сопоставимы по возрасту и ИМТ	УЗИ и биопсия	Распространенность НАЖБП составляла 59,2% в группе пациентов с Пс. У этих больных НАЖБП была в значительной степени связана с МС и ПсА. В сравнении с когортой без Пс, больные Пс, вероятно, имеют более тяжелую НАЖБП, определяемую неинвазивным индексом фиброза (NAFLD Fibrosis score) или соотношением АЛТ/АСТ > 1
Madanagobalan S. и соавт., 2012 [32] (Индия)	Перекрестное исследование: 333 пациента с Пс и 330 человек в группе контроля, сопоставимые по возрасту, полу и ИМТ	УЗИ и печеночные энзимы	Распространенность НАЖБП среди пациентов с Пс была выше, чем в контрольной группе (17,4 и 7,9% соответственно; $p < 0,005$). У пациентов с Пс и НАЖБП был более тяжелый Пс, чем у пациентов без НАЖБП. У больных Пс были более тяжелые формы НАЖБП, чем у пациентов без Пс, страдающих НАЖБП (оценка с помощью неинвазивных маркеров фиброза)
Van der Voort E.A. и соавт., 2014 [33] (Роттердамское исследование)	Перекрестное популяционное когортное исследование: 2292 взрослых участника	УЗИ	Распространенность Пс составила 5,1%. Распространенность НАЖБП у пациентов с Пс выше, чем у участников без Пс (46,2 и 33,3% соответственно; $p = 0,005$). Пс был ассоциирован с НАЖБП (ОШ=1,70; 95% ДИ 1,1–2,6; $p = 0,01$), независимо от возраста, пола, потребления алкоголя, курения, МС и уровня АЛТ сыворотки
Van der Voort E.A. и соавт., 2015 [34] (Роттердамское исследование)	Перекрестное популяционное когортное исследование: 1535 взрослых участников, среди которых у 74 (4,7%) был Пс	УЗИ и эластография (Fibroscan)	Распространенность НАЖБП была выше у пациентов с Пс по сравнению с участниками без Пс (44,3 и 34% соответственно; $p < 0,05$). Распространенность фиброза печени составила 8,1% среди больных Пс по сравнению с 3,6% в контрольной группе ($p < 0,05$). Фиброз печени встречается чаще у больных Пс после корректировки на возраст, пол, потребление алкоголя, уровень АЛТ, наличие МС и стеатоз печени (ОШ=2,57; 95% ДИ 1,0–6,6)
Gisondi R. и соавт., 2015 [35] (Италия)	Перекрестное исследование: 124 пациента с Пс и 79 здоровых в группе контроля	УЗИ	Распространенность НАЖБП у больных Пс выше, чем в группе контроля (44 и 26% соответственно; $p < 0,001$). Счет фиброза НАЖБП выше у пациентов с Пс ($p < 0,001$). Пс ассоциируется с более высоким счетом фиброза НАЖБП, независимо от возраста, пола, ИМТ, гипертензии и диабета
Abedini R. и соавт., 2015 [36] (Иран)	Перекрестное исследование: 123 пациента с Пс и 123 здоровых в группе контроля, сопоставимые по возрасту, полу и ИМТ	УЗИ	Распространенность НАЖБП у больных Пс выше, чем в группе контроля (65,6 и 35% соответственно; $p < 0,01$). Индекс PASI, обхват талии, гипертензия и уровень сывороточных трансаминаз независимо друг от друга являются предикторами тяжести НАЖБП по данным УЗИ
Roberts K.K. и соавт., 2015 [37] (США)	Перекрестное исследование: 103 пациента с Пс или ПсА	УЗИ и биопсия (в подгруппе из 52 пациентов)	Общая распространенность НАЖБП составила 47%. Распространенность НАСГ составила 22% среди тех, кто подвергся биопсии печени. У пациентов с Пс и НАЖБП был более высокий уровень PASI, чем у пациентов без НАЖБП
Candia R. и соавт., 2015 [38]	Системный обзор и метаанализ 7 контролируемых исследований	УЗИ и печеночные энзимы	У больных Пс имеется более высокий риск НАЖБП по сравнению с группами контроля (6 исследований, $n = 267\ 761$; ОШ=2,15; 95% ДИ 1,6–2,9; $p < 0,05$). Риск развития НАЖБП был выше у пациентов с ПсА (3 исследования, $n = 505$; ОШ=2,25; 95% ДИ 1,4–3,7; $p < 0,05$) и у тех, кто страдает среднетяжелым или тяжелым Пс, чем у лиц с легким Пс (два исследования, $n = 51\ 930$; ОШ=2,07; 95% ДИ 1,6–2,7; $p < 0,05$)

Примечание. СРБ – С-реактивный белок, PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс распространенности и тяжести Пс, ПсА – псориазический артрит, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ОШ (Odds Ratio) – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

P. Gisondi и соавт. [11] провели контролируемое исследование, в котором оценивали частоту и характеристики НАЖБП у 130 больных хроническим бляшечным Пс в сравнении с людьми без Пс. НАЖБП наблюдалась у 47% больных Пс и в 28% случаев в контроле. Она была тесно связана с тяжестью Пс, определяемой по индексу PASI. У больных Пс и НАЖБП выявлялись МС и повышенный уровень СРБ [11].

Индекс PASI у них был выше, чем у больных Пс без НАЖБП. Согласно этим публикациям, можно думать о наличии тесной взаимосвязи Пс и НАЖБП, основанной на общем патогенезе (рис. 2), наличии ИР, повышении уровня провоспалительных цитокинов (табл. 3) [11, 32].

У больных Пс наблюдается повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов, что может способствовать развитию ИР, нарушению обмена липидов и в результате — приводить к возникновению НАЖБП. Важным фактором в развитии воспаления, ИР и НАЖБП является висцеральная жировая ткань, которая вырабатывает свободные жирные кислоты, гормоны и адипокины [11].

Адипокины — это биологически активные молекулы, способные регулировать энергетический баланс, иммунитет, чувствительность к инсулину, ангиогенез, артериальное давление и липидный обмен с помощью аутокринной, паракринной и эндокринной систем. Кроме того, они играют решающую роль в патогенезе МС. Такие адипокины, как ФНО α , ИЛ6, лептин, висфатин, резистин, оказывают провоспалительное действие, в то время как адипонектин обладает противовоспалительными свойствами [39–41]. Патогенез Пс и НАЖБП напрямую связан с этими цитокинами [42].

Адипонектин, противовоспалительный адипоцитокин, секретируется адипоцитами, действует как инсулин-

сенситизирующий гормон. Кроме того, возможно, адипонектин снижает синтез ФНО α жировой тканью и клетками сердечной мышцы, ингибирует продукцию ИЛ8, молекул сосудистой адгезии 1 и активных форм кислорода в эндотелиальных клетках и стимулирует синтез ИЛ10 [43]. Наблюдается отрицательная корреляция между уровнем адипонектина в сыворотке и ИМТ [43–48].

Пониженное содержание адипонектина в плазме и сыворотке выявляется у пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, болезнью коронарных сосудов, гипертензией и НАЖБП [43, 47, 48]. У больных Пс и НАЖБП уровень адипонектина ниже, чем у больных Пс без поражения печени.

ФНО α , играющий важнейшую роль в патогенезе Пс и ПсА, также может способствовать развитию жировой дистрофии печени [31, 41]. Следует отметить, что прогрессирование НАЖБП до НАСГ по меньшей мере частично связано с повышенным отношением уровней ФНО α /адипонектина [31]. ИЛ6 увеличивает производство СРБ в печени и может изменять чувствительность к инсулину, наряду с ФНО α [31]. P. Gisondi и соавт. [11] выявили, что НАЖБП может внести свой вклад в ухудшение течения Пс благодаря медиаторам воспаления, которые вырабатываются воспаленной печенью, в том числе активным формам кислорода, повышенным уровням СРБ и ИЛ6, которые также являются медиаторами атерогенеза. L. Miele и соавт. [31] сообщают, что у пациентов с Пс и НАЖБП имеется более высокий риск развития тяжелых заболеваний печени (СГ и фиброз), чем у больных без Пс.

Они считают, что ингибиторы ФНО α , вероятно, способны предотвращать развитие фиброза печени у больных Пс и что это влияние может быть связано с противовоспалительным воздействием и влиянием на гомеостаз глюкозы. В том же исследовании пациенты с более тяжелой степенью ИР [определялись уровень инсулина натощак и оценка гомеостатической модели — НОМА (homeostasis model assessment)] оказались более склонными к развитию фиброза печени [41]. Анализ показал, что у пациентов с Пс и НАЖБП оказался более высокий риск развития ПсА. Это можно объяснить воздействием провоспалительных цитокинов при этих заболеваниях. У больных Пс и НАЖБП были значительно выше отношение АЛТ/АСТ и неинвазивный индекс фиброза по сравнению с контрольной группой больных НАЖБП, не ассоциированной с Пс. Было доказано, что соотношение АЛТ/АСТ является независимым прогностическим фактором развития фиброза печени у больных НАЖБП.

Е.А. van der Voort и соавт. [33] провели большое проспективное популяционное когортное исследование среди людей старше 55 лет. Пс страдали 118 из 2292 участников (5,1%). НАЖБП была выявлена у больных Пс в 46,2% случаев, а у лиц без Пс — в 33,3%. Авторы считают, что Пс является независимым предиктором развития НАЖБП, наряду с алкоголем, курением, наличием МС, повышением уровня АЛТ.

Влияние терапии псориатического артрита и псориаза на поражение печени

С учетом воспалительного механизма поражения печени при псориатической болезни большой интерес в последнее время вызывает применение противовоспалительной, системной базисной и таргетной терапии.

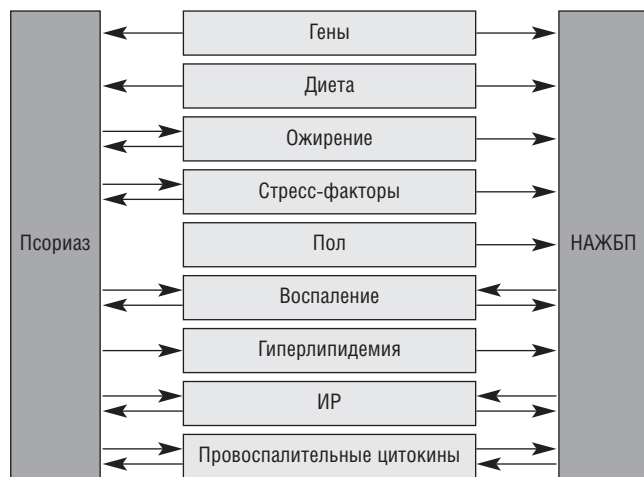


Рис. 2. Факторы риска и их связь с Пс и НАЖБП [19]

Таблица 3 Цитокиновый профиль при Пс и НАЖБП

Цитокины	Пс	НАЖБП
Адипонектин	↓	↓
Лептин	↑	↓
ФНО α	↑	↓
ИЛ1	↑	↓
ИЛ6	↑	↓

Примечание. ФНО α — фактор некроза опухоли α , ИЛ — интерлейкин.

Есть мнение, что применяемые при этом лекарственные средства могут не только снижать выраженность воспаления при ПсА и Пс, но и оказывать положительное воздействие на коморбидные состояния, с ним связанные. В рекомендациях GRAPPA по лечению ПсА 2015 г. при выборе терапии рекомендовано учитывать не только его клинические проявления, но и наличие сопутствующих заболеваний, в том числе и патологии печени [49]. Так, например, при поражении печени рекомендуются с осторожностью использовать нестероидные противовоспалительные препараты, метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин; отмечено, что данных о положительном влиянии на НАЖБП синтетических базисных противовоспалительных препаратов и ГИБП недостаточно.

В единичных наблюдениях показана эффективность этанерцепта, но не ПУВА-терапии (псорален и ультрафиолет А) у больных Пс с МС и НАЖБП, что подчеркивает воспалительную природу этих сопутствующих состояний, так как известно, что ПУВА-терапия не обладает доказанным системным противовоспалительным и антицитокиновым действием. Только в группе этанерцепта наблюдалось снижение соотношения ферментов АЛТ и АСТ, СРБ, уровня инсулина, индекса модели оценки гомеостаза НОМА, а также значительное снижение индекса чувствительности к инсулину (QUICK). Был сделан вывод, что, поскольку риск прогрессирования фиброза напрямую связан с инсулином, при назначении этанерцепта можно ожидать более значительного снижения риска развития фиброза печени, чем при использовании ПУВА [41].

В ретроспективном исследовании, включавшем больных среднетяжелым и тяжелым Пс, у троих пациентов была НАЖБП. В течение 5-летнего периода лечения этих больных адалимумабом не наблюдалось прогрессирования заболевания печени [50]. Согласно опубликованному сообщению, на фоне лечения адалимумабом 21-летней женщины, страдающей ревматоидным артритом (РА) и НАСГ, через 4 мес наблюдалась нормализация уровня гамма-глутамилтрансферазы, а через 10 мес содержание АЛТ и АСТ также снизилось до нормы [51].

При Пс на фоне лечения ацитретином довольно часто наблюдаются повышение уровня печеночных трансаминаз, гиперлипидемия, чего следует избегать у больных НАЖБП [52].

Эффективность терапии Пс и ПсА традиционными препаратами или ГИБП может быть ниже ожидаемой у пациентов с избытком жировой ткани, так как в этом случае наблюдается нарушение баланса адипокинов [53].

В нескольких исследованиях было показано, что избыточная масса тела, наличие атеросклеротических бляшек и НАЖБП препятствуют достижению минимальной активности болезни (МАБ) у больных ПсА [54]. Так, оценено влияние снижения массы тела на эффективность ингибиторов ФНОα у 138 больных ПсА, имевших избыточный вес или ожирение. Гипокалорийная диета была назначена 69 пациентам, остальные 69 продолжали питаться, как обычно. На фоне диеты у 58,7% пациентов наблюдалось снижение массы тела на 5% и более. При снижении массы тела <5%, 5–10% и >10% МАБ была достигнута у 23,1; 44,8 и 59,5% больных соответственно. Авторы установили, что, независимо от типа диеты, снижение массы тела у больных ПсА с избыточ-

ным весом или ожирением приводит к повышению частоты достижения МАБ на фоне терапии ингибиторами ФНОα [55].

В проспективном исследовании сопоставлялись результаты терапии ингибиторами ФНОα в течение 24 мес у 135 больных ПсА с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) и 135 больных с нормальной массой тела. Частота ожирения среди больных, которые не достигли МАБ, была выше, чем среди тех, у кого она была достигнута (64,0 и 25,5% соответственно; $p < 0,001$). После поправки на все остальные переменные был сделан вывод, что ожирение связано с повышенным риском недостижения МАБ (ОШ=4,90; 95% ДИ 3,04–7,87; $p < 0,001$) [56].

По данным регистров Дании (DANBIO) и Исландии (ICEBIO), при анализе эффективности лечения ингибиторами ФНОα 1943 больных ПсА у лиц, страдающих ожирением, наблюдалась более высокая активность заболевания, а ответ на проводимую терапию был хуже, чем у больных ПсА без ожирения [57].

Согласно данным, опубликованным в единичных сообщениях, ингибиторы ФНОα при Пс и ПсА могут оказывать благоприятное воздействие на метаболические нарушения и проявления НАЖБП, однако для уточнения этого вопроса необходимы контролируемые исследования и данные регистров.

Заключение

Современные публикации позволяют сделать вывод, что больные, страдающие ПсА и Пс, имеют более высокий риск развития НАЖБП по сравнению с популяцией, что связано не только с распространенностью традиционных факторов риска, но и с хроническим системным воспалением. Анализ данных литературы позволяет заключить, что НАЖБП — это результат системных метаболических расстройств, свойственных псориатической болезни в целом. С другой стороны, наличие НАЖБП и связанных с ней метаболических нарушений оказывает отрицательное влияние и на эффективность лечения больных ПсА ГИБП.

Несмотря на то что терапия Пс и ПсА с учетом наличия НАЖБП в настоящее время не разработана, создается впечатление, что необходимо не только модифицировать традиционные факторы риска, но и добиваться надежного подавления воспаления. Эффективность такого подхода уже нашла свои многочисленные подтверждения, в частности при снижении кардиоваскулярного риска при ПсА, Пс и РА. Подобный подход в перспективе необходимо внедрять и при сочетании НАЖБП с ПсА и Пс.

Прозрачность исследования

Данная статья является обзором литературных данных об эффективности и переносимости препарата апремиласт. Работа над статьей не имела 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 статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010;130:1785-96. doi: 10.1038/jid.2010.103
- Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:314-20. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00832.x
- Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2005;352:1899-912. doi: 10.1056/NEJMra041320
- Ganzetti G, Campanati A, Scocco V, et al. The potential effect of the tumour necrosis factor- α inhibitors on vitamin D status in psoriatic patients. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:715-7. doi: 10.2340/00015555-1801
- Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25:510-8. doi: 10.1016/j.clinderma-tol.2007.08.003
- Koo J, Lee E, Lee CS, et al. Psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:4. doi: 10.1016/j.jaad.2003.11.046
- Rivera R, Vanaclocha F. Nonalcoholic fatty liver disease and psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:657-8. doi: 10.1016/j.ad.2010.06.004
- Farley E, Menter A. Psoriasis: comorbidities and associations. *Ital Dermatol Venereol*. 2011;146:9-15.
- Ramos AN, de Oliveira Rocha B, de Almeida Rego V, et al. The linkage between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease: a literature review. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2014;22(2):132-6.
- Boehncke WH, Boehncke S. More than skin-deep: the many dimensions of the psoriatic disease. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13968. doi: 10.4414/sm.w.2014.13968
- Gisoni P, Targher G, Zoppini G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaques psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51:758-64. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.020
- Torres T, Bettencourt N. Psoriasis: the visible killer. *Rev Port Cardiol*. 2014;33:95-9. doi: 10.1016/j.repc.2013.06.017
- Onumah N, Kircik LH. Psoriasis and its comorbidities. *J Drugs Dermatol*. 2012;11:s5-10.
- Paschos P, Paleta K. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia*. 2009;13:9-19.
- Gisoni P, Ferrazzi A, Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2010;18:297-304.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55:434-8.
- Farrel GC, Larter CZ. Non-alcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43:S99-S112. doi: 10.1002/hep.20973
- Полунина ТЕ, Маев ИВ. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2012;(1):35-40 [Polunina TE, Maev IV. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya*. 2012;(1):35-40 (In Russ.)].
- Ratzu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 2010;53:372-84. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
- Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med*. 2005;22:1129-33. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01748.x
- Bitencourt AGV, Cotrim HP, Alves E, et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica: características clínicas e histológicas em obesos graves submetidos a cirurgia bariátrica. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2007;37:224-30.
- Kottronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:27-38. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.147538
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387-95. doi: 10.1002/hep.20466
- Karnikowski M, Cordova C, Oliveira RJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian median-aged and older adults. *Sao Paulo Med J*. 2007;125:333-7. doi: 10.1590/S1516-31802007000600006
- Anstee QM, Daly AK, Day CP. Genetics of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2011;31:128-46. doi: 10.1055/s-0031-1276643
- Leonardo A, Loria P, Carulli N. Concurrent non-alcoholic steatohepatitis and psoriasis. Report of three cases from the POLI. ST.E.N.A. study. *Dig Liver Dis*. 2001;33:86-7 [PMID: 11303985].
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45:846-54. doi: 10.1002/hep.21496
- Vanni E, Bugianesi E, Kottronen A, et al. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis*. 2010;42:320-30. doi: 10.1016/j.dld.2010.01.016
- Mantovani A, Gisoni P, Leonardo A, et al. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: A novel hepatodermal axis? *Int J Mol Sci*. 2016;17:217. doi: 10.3390/ijms17020217
- Miele L, Vallone S, Cefalo C, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51:778-86. doi: 10.1016/j.jhep.2009.06.008
- Madanagobalan S, Anandan S. The increased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in psoriatic patients: A study from South India. *Australas J Dermatol*. 2012;53:190-7. doi: 10.1111/j.1440-0960.2012.00905.x
- Van der Voort EA, Koehler EM, Dowlatshahi EA, et al. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:517-24. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.044
- Van der Voort EA, Koehler EM, Nijsten T, et al. Increased prevalence of advanced liver fibrosis in patients with psoriasis: A cross-sectional analysis from the Rotterdam study. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:213-7. doi: 10.2340/00015555-2161
- Gisoni P, Barba E, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;30:282-7. doi: 10.1111/jdv.13456
- Abedini R, Salehi M, Lajevardi V, et al. Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40:722-7. doi: 10.1111/ced.12672
- Roberts KK, Cochet AE, Lamb PB, et al. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:293-300. doi: 10.1111/apt.13042
- Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, et al. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:656-62. doi: 10.1111/jdv.12847
- Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*. 2001;17:953-66. doi: 10.1016/S0899-9007(01)00672-4
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2548-56. doi: 10.1210/jc.2004-0395

41. Campanati A, Ganzetti G, Marra M, et al. Serum levels of adipocytokines in psoriatic patients receiving TNF- α inhibitors: results of a retrospective analysis. *Intern J Dermatol*. 2015;54:839-45. doi: 10.1111/ijd.12706
42. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 2006;64:355-65. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02474.x
43. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta*. 2007;380:24-30. doi: 10.1016/j.cca.2007.01.026
44. Xu A, Wang Y, Keshaw H, et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest*. 2003;112:91-100. doi: 10.1172/JCI200317797
45. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF- α in KK-Ay obese mice. *Hepatology*. 2004;40:177-84. doi: 10.1002/hep.20282
46. Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, et al. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2011;60:313-26. doi: 10.1016/j.metabol.2010.09.003
47. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116:1784-92. doi: 10.1172/JCI29126
48. Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely associated with nonalcoholic hepatic steatosis in obese individuals. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 2004;61:700-3. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02151.x
49. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573
50. Vilarrasa E, Puig L, Alomar A. Biologic treatments for psoriasis in patients with hepatitis C virus infection and other liver diseases: experience in 29 patients. *JEADV*. 2010;24:P013.
51. Schramm C, Schneider A, Marx A, et al. Adalimumab could suppress the activity of non alcoholic steatohepatitis (NASH). *Z Gastroenterol*. 2008;46:1369-71. doi: 10.1055/s-2008-1027411
52. Bhutani T, Hong J, Koo J. Contemporary diagnosis and management of psoriasis. 5th ed. Newtown, PA: Handbooks in Healthcare; 2011. P. 50-9.
53. Toussiot E, Aubin F, Dumoulin G. Relationships between adipose tissue and psoriasis, with or without arthritis. *Front Immunol*. 2014;5:368. doi: 10.3389/fimmu.2014.00368
54. Di Minno MND, Peluso R, Iervolino S, et al. Hepatic steatosis, carotid plaques and achieving MDA in psoriatic arthritis patients starting TNF- α blockers treatment: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):R211. doi: 10.1186/ar4049
55. Di Minno MND, Peluso R, Iervolino S, et al. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor α blockers. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1157-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202812
56. Di Minno MND, Peluso R, Iervolino S, et al. Obesity and the prediction of minimal disease. *Arthritis Care Res*. 2013;65(1):141-7. doi: 10.1002/acr.21711
57. Hojgaard P, Glinborg B, Kristensen LE, et al. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor- α inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Dec;55(12):2191-9. doi: 10.1093/rheumatology/kew326

**Ответы на вопросы к статье
Б.С. Белова и соавт.
«Профилактика острой
ревматической лихорадки:
современные аспекты»**

(с. 408):

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

Диета при подагре и гиперурикемии

Желябина О.В., Елисеев М.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: Ольга Владимировна Желябина;
olga-sheliabina@mail.ru

Contact: Olga Zhelyabina;
olga-sheliabina@mail.ru

Поступила 29.09.16

Представлен обзор наиболее важных работ, посвященных изучению влияния отдельных продуктов питания и компонентов пищи на риск развития подагры, ее клинические проявления и уровень урикемии. Рассмотрены некоторые механизмы, вероятно, лежащие в основе влияния особенностей питания на уровень урикемии. Показано, что имеющиеся данные о возможности изменения рациона питания, при должном их применении, могут существенно повлиять как на заболеваемость подагрой, так и на течение уже имеющегося заболевания.

Ключевые слова: подагра; диета.

Для ссылки: Желябина ОВ, Елисеев МС. Диета при подагре и гиперурикемии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):436-445.

DIET IN GOUT AND HYPERURICEMIA

Zhelyabina O.V., Eliseev M.S.

The paper reviews the most important works devoted to the study of the impact of individual foods and food components on the risk of gout, its clinical manifestations and the level of uricemia. It considers some mechanisms probably underlying the impact of dietary patterns on the level of uricemia. It is shown that the available data on possible alterations in the diet with their proper application can considerably affect both the incidence of gout and the course of the current disease.

Key words: gout; diet.

For reference: Zhelyabina OV, Eliseev MS. Diet in gout and hyperuricemia. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):436-445 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-436-445>

Подагра является наиболее частой причиной артрита, и только в США почти 4% взрослого населения (более 8 млн) страдают подагрой [1]. Заболеваемость в последние десятилетия непрерывно увеличивается, что может быть связано с целым рядом факторов, включая рост распространенности сопутствующих подагре расстройств (среди которых артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца — ИБС, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, хронические болезни почек), увеличение продолжительности жизни, широкое применение различных лекарственных препаратов, способствующих развитию гиперурикемии (прежде всего диуретиков), а также изменения в диете [2–7]. Гиперурикемия является основным патогенетическим фактором развития и прогрессирования подагры, и полный контроль над болезнью возможен только при использовании лечения, направленного на снижение сывороточного уровня мочевой кислоты (МК) [2, 8]. Вплоть до 60–70-х годов XX в. основным методом снижения концентрации МК, а следовательно, и лечения, была диета, необходимость которой при подагре была описана еще Гиппократом [9]. И хотя диета не может считаться альтернативой медикаментозному лечению у большинства пациентов, ее необходимость указана во всех ведущих рекомендациях по лечению подагры [10–13]. Однако на практике довольно сложно реализовать возможность диетотерапии, поскольку в учреждениях первичной медицинской помощи практически нет доступа к консультации квалифицированного диетолога. Кроме того, хотя

основные принципы диетотерапии при подагре остаются неизменными на протяжении столетий, в последнее время некоторые из них пересмотрены и продолжают изучаться, но далеко не всегда новые данные используются в конкретных рекомендациях, даваемых врачом пациенту. Это происходит, в частности, вследствие низкой осведомленности врачей о принципах профилактики и лечения подагры, что подтверждено рядом исследований [14–17].

Целью работы является анализ наиболее важных исследований, посвященных изучению влияния отдельных продуктов питания и компонентов пищи на риск развития подагры, ее клинические проявления и уровень урикемии.

Алкоголь

Алкоголь — наиболее давно известный алиментарный фактор развития и обострения подагры [9]. В 1876 г. Альфред Гаррод писал: «...использование ферментированных растворов является самым мощным из всех predisposing причин подагры, настолько мощным, что может возникнуть вопрос, была бы известна человечеству подагра, если бы люди не предавались питию...» [18].

Эпидемиологические данные не оставляют сомнений в истинности подобного мнения. В исследовании G.P. Rodnan и соавт. [19] было показано, что потребление алкоголя производит большее воздействие на уровень МК сыворотки, чем прием высокопуриновых продуктов. Н.К. Choi и соавт. [20] в проспективном 12-летнем наблюдении, включавшем

47 150 мужчин, установили независимую от других факторов ассоциацию между приемом алкогольных напитков и риском развития подагры (за это время возникновение подагры было зафиксировано в 1,5% случаев, подтверждающая эпидемические масштабы роста заболеваемости), увеличивающуюся пропорционально объему потребляемого алкоголя: в сравнении с полностью отвергающими алкогольные напитки относительный риск (ОР) при употреблении этилового спирта в дозе 10,0–14,9 г/сут составил 1,32 (95% доверительный интервал — ДИ — 0,99–1,75), по 15,0–29,9 г/сут — 1,49 (95% ДИ 1,14–1,94), по 30,0–49,9 г/сут — 1,96 (95% ДИ 1,8–2,60) и $\geq 50,0$ г/сут — 2,53 (95% ДИ 1,73–3,70; $p < 0,0001$).

В патогенезе этанол-индуцированной гиперурикемии задействовано несколько механизмов. Даже при эпизодическом употреблении алкоголя развивается временная гиперлактат-ацидемия, приводящая к снижению почечной экскреции, усиленной реарбсорбции уратов путем активации лактат-уратных каналов и, как следствие, к гиперурикемии [21, 22]. Хроническое же употребление алкоголя стимулирует продукцию пуринов за счет усиления деградации аденозинтрифосфата (АТФ) до аденозинмонофосфата (АМФ) через конверсию ацетата до ацетил-КоА, что способствует нарастанию гиперурикемии [23]. Кроме того, в компоненты некоторых крепких алкогольных напитков входит свинец, снижающий экскрецию МК [24]. Наконец, при употреблении алкоголя происходит ингибция образования активного метаболита — оксипуринола, с чем связан низкий эффект аллопуринола у продолжающих употреблять алкоголь больных подагрой, и обострения артрита в таких случаях часто связаны именно с хроническим потреблением алкоголя, даже при приеме адекватной дозы аллопуринола [25, 26]. Можно также предположить, что прием алкоголя способствует развитию ожирения, учитывая его большую энергоемкость. Кроме того, лица, злоупотребляющие спиртным, как правило, забывают принимать лекарства [25, 2].

Частота алкоголь-индуцированной подагры точно не определена, однако предполагается, что половина страдающих подагрой злоупотребляют алкоголем [21]. В исследовании R.J. Bonnie и соавт. [27] было показано, что количество принимаемого алкоголя в неделю у больных подагрой было практически в 2 раза большим, чем в контрольной группе. Вклад данного фактора в развитие подагры имеет половые отличия: с одной стороны, среди больных подагрой женщин доля употребляющих алкоголь существенно меньше, чем у мужчин [28], но при этом, по данным Framingham Heart Study, у злоупотребляющих алкоголем женщин ОР развития подагры составляет 3,10 (95% ДИ 1,69–5,68), тогда как у мужчин он почти в 1,5 раза меньше (ОР= 2,21; 95% ДИ 1,56–3,14) [29].

У пациентов с подагрой прием алкоголя ассоциируется с большей частотой острых приступов артрита, которые могут развиваться при меньшем сыновоточном уровне МК, чем у тех больных, которые алкоголем не злоупотребляют [21, 30].

Практическую ценность имеют и данные о различиях во влиянии на сыновоточный уровень МК и риск развития подагры отдельных алкогольных напитков. В 2004 г. Н.К. Choi и соавт. сравнили влияние на уровень урикемии пива, ликера и вина [31]. Результаты показали, что уровень МК увеличивался после приема пива или ликера, но не вина (в адекватных количествах). Авторы пришли к выводу,

что влияние отдельных спиртных напитков на сыновоточный уровень МК значительно варьирует: пиво дает больший прирост, чем другие напитки, и этот эффект у женщин выражен больше, чем у мужчин.

Проведенное в 2010 г. исследование **CARDIA** (the Coronary Artery Risk Development in Young Adults) выявило связь между высоким уровнем МК, риском развития подагры и потреблением пива, причем у женщин она была также более сильной [32]. Кроме того, по результатам исследования не исключалось, что влияние высоких концентраций МК, обусловленное умеренным и высоким потреблением алкоголя, увеличивает риск не только подагры, но и раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний.

К. Nakamura и соавт. [33] в результате 6-летнего наблюдения 3310 японских мужчин в возрасте 20–54 лет выявили, что даже привычное потребление алкоголя способствовало развитию подагры. И хотя было отмечено большее, в сравнении с другими напитками, влияние пива на уровень МК в крови, авторы отмечают что основное значение имела доза алкоголя, а не его разновидность.

Установлено, что стандартные сорта пива содержат, помимо небольших (в сравнении с другими алкогольными напитками) количеств спирта, около 8 мг пуринов на 100 мл. Более того, некоторые из них, особенно слабоалкогольные, содержат еще большее количество пуринов. Возможно, именно метаболизм пуриновых составляющих пива, включая быстро реарбсорбирующийся гуанозин, вызывает гиперпродукцию уратов [33].

Стоит отметить данные исследований, продемонстрировавших, что при употреблении вина в небольших дозах (не более двух бокалов в день) повышения сыновоточного уровня МК не происходит. Более того, умеренное потребление вина ассоциировалось с более низким сыновоточным уровнем МК, чем у лиц, не употребляющих спиртные напитки. Причины такого эффекта пока неизвестны [20], но можно предположить, что они схожи с таковыми для некоторых других продуктов растительного происхождения.

С другой стороны, 10-летнее наблюдение 724 пациентов с подагрой продемонстрировало, что даже эпизодическое употребление алкоголя, в том числе в умеренном количестве, независимо от типа алкогольного напитка связано с повышенным риском повторных приступов подагры [34].

Суждения о том, возможно ли разрешать небольшие количества вина пациентам, как и изложенные данные, расходятся. По мнению Т. Neogi и соавт., «...любой тип алкоголя может спровоцировать приступ; это не только пиво или ликер, но и вино. Каждый пациент индивидуален, так что “безопасный” предел (безопасное количество принятого алкоголя) не может быть однозначно установлен, но, очевидно, воздержание от алкоголя позволило бы избежать любого риска атаки из-за приема алкоголя» [34]. Это находит отражение в рекомендациях по ведению больных Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology — ACR), согласно которым потребление любых алкогольных напитков, включая вино, противопоказано [12]. Аналогичные же рекомендации Европейской антиревматической лиги (The European League Against Rheumatism — EULAR) не столь беспощадны и акцентируют внимание на необходимости запрета употребления пациентами с подагрой пива и крепких спиртных напитков [35].

Мясо и морепродукты

Исторически сложилось так, что «эпидемии подагры», описанные во времена Священной Римской империи и в XIX в. в Англии, авторы связывали с особенностями диеты (переедание, повышенное употребление мяса) и приемом алкоголя [36]. Тем не менее конкретные возможности влиять на уратный обмен отдельных компонентов питания стали изучаться совсем недавно.

Z. Miao и соавт. [37] сообщают о результатах эпидемиологического исследования популяции китайцев из 5003 человек в возрасте от 20 до 80 лет. Эта работа продемонстрировала ассоциацию высокого уровня потребления мяса, рыбы и морепродуктов с гиперурикемией и подагрой, а также влияние на рацион питания социальных факторов. Распространенность гиперурикемии и подагры была выше в городах и наиболее экономически развитых регионах, что отражало большее потребление мяса и морепродуктов городскими жителями по сравнению с жителями сельской местности, а также жителями экономически развитых территорий по сравнению с наименее развитыми.

Потребление мяса и морепродуктов увеличивало риск подагры в 1,5 раза, по данным H.K. Choi и соавт. [38]. Аналогично алкоголю, ассоциация между количеством потребляемого мяса и морепродуктов и уровнем МК была выявлена в исследовании NHANES-III (the Third National Health and Nutrition Examination Survey) [39].

Однако в настоящее время мало известно о составе и количестве отдельных пуринов в большинстве пищевых продуктов, особенно когда они приготовлены различными способами [40]. Кроме того, биодоступность разных пуринов, содержащихся в продуктах, значительно варьирует. Например, в экспериментах доказано, что биодоступность пуринов выше для РНК, чем для эквивалентного количества ДНК, и выше для аденина, чем для гуанина [41]. Следует отметить, что в рассматриваемых исследованиях наблюдали преимущественно пациентов с гиперурикемией, но не с подагрой, хотя клиническое значение гиперурикемии у них существенно различается, тем более что у большинства пациентов с гиперурикемией подагра так и не развивается, особенно если повышение сывороточного уровня МК умеренное [42, 43]. Таким образом, трудно предсказать, будет ли конкретный пищевой продукт влиять на риск подагры, и если да, то в какой степени.

Результаты исследования Y. Zhang и соавт. [44], демонстрирующие, что потребление богатых пуринами продуктов преимущественно животного происхождения увеличивает риск приступов артрита у пациентов с подагрой почти в 5 раз, в этом отношении весьма показательны. В течение года участники сообщали о наличии множества потенциальных факторов риска (диетические факторы, использование лекарственных средств, инфекции, иммунизация, физическая активность и др.) на протяжении двух дней до приступа. Был рассчитан общий объем потребления пуринов в этот период. Определялась связь общего потребления пуринов с риском приступов артрита, учитывая, что каждый пациент мог иметь и другие факторы, влияющие на риск развития обострения. Отдельно оценивалось влияние потребления пуринов животного (мясо, морепродукты) и растительного (овощи, фрукты) происхождения на риск повторных приступов подагры. В многофакторную регрессионную модель были включены

также употребление алкоголя, аллопуринола, диуретиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), колхицина. Кроме того, оценивали потенциальные эффекты потребления пуринов в зависимости от пола больных и типа алкоголя (пиво, вино, ликер). Исследование показало, что влияние потребления пуринов на риск повторных приступов подагры сохраняется независимо от пола, возраста, употребления алкоголя, приема диуретиков, аллопуринола, НПВП и колхицина (все значения $p < 0,01$). Для животных пуринов данная ассоциация была большей, чем для растительных [44].

Естественно, что влияние на риск подагры отдельных продуктов может суммироваться. K.H. Choi и соавт. [38], наблюдавшие 51 529 пациентов, не имеющих подагры, показали, что ежедневное употребление мяса или морепродуктов связано с увеличением риска развития подагры на 21%, а дополнительное к мясу еженедельное употребление порции морепродуктов сопровождалось еще 7% ростом риска. Более высокий уровень потребления мяса и морепродуктов был связан с повышенным риском подагры, в то время как более высокий уровень потребления молочных продуктов, напротив, — со снижением риска.

Практическое применение низкопуриновой диеты, акцентированное на ограничении животных пуринов, имеет доказанное профилактическое значение. W. Kullich и соавт. [45] обследовали более 300 пациентов с бессимптомной гиперурикемией, у 96,7% из которых было выявлено повышение содержания холестерина сыворотки (>200 мг/дл). В течение 4 нед пациенты соблюдали диету с низким содержанием липидов и пуринов. Отмечалось снижение массы тела, уровня холестерина, триглицеридов и МК.

Растительные пурины, соевый белок

В последние годы накапливается все больше доказательств того, что, в отличие от пуриносодержащих продуктов животного происхождения, богатая пуринами растительная пища не оказывает негативного влияния на уратный обмен и распространенное ранее мнение, что соевые продукты способны увеличить риск развития подагры и противопоказаны для больных подагрой, может быть оспорено [46].

В эпидемиологическом исследовании R. Villegas и соавт. [47] наблюдали 3978 мужчин в возрасте 40–74 лет, проживающих в Шанхае. Было обнаружено, что собственное потребление белка не способствует гиперурикемии и это может быть следствием влияния на уровень урикемии растительных белков, наличие которых в рационе питания, в свою очередь, обратно коррелировало с гиперурикемией, что особенно отчетливо проявлялось при сравнении между собой нижнего и верхнего квинтилей потребления (вероятность наличия гиперурикемии в верхнем квинтиле была ниже на 23%). Авторы отдельно проанализировали риск для необработанных соевых бобов и соевых продуктов (соевый творог тофу, жареный соевый творог, вегетарианская курица, соевый творожный торт), и если в первом случае ассоциация между потреблением соевых бобов и гиперурикемией лишь отсутствовала, то во втором наблюдалась обратная корреляция с распространенностью гиперурикемии. Аналогичная зависимость была установлена и для соевого молока.

Вывод о том, что малое количество соевых продуктов в рационе может приводить к повышению риска раз-

вития гиперурикемии, был сделан на основании результатов эпидемиологического исследования в Тайване, включившего 752 пожилых мужчины в возрасте 65 лет и старше [48].

Другие исследования, хотя и не были столь объемны, также заслуживают упоминания. Так, W.H. Pan и соавт. [49] наблюдали 55 вегетарианцев и 59 студентов-медиков не вегетарианцев в возрасте от 20 до 30 лет. Вегетарианцы употребляли в среднем 3,5 порции соевых продуктов, не вегетарианцы — только одну порцию. Сывороточные уровни МК не различались у вегетарианцев и не вегетарианцев мужчин, но у женщин-вегетарианок уровень МК был достоверно ниже, чем у не вегетарианок.

Цитируемые работы имеют ограничения, так как включали пациентов только китайской этнической принадлежности, которые по образу жизни и рациону питания могут глобально отличаться от представителей других этносов, и в них не изучалась связь между потреблением сои и риском развития собственно подагры. Кроме того, не оценивались некоторые другие компоненты рациона, которые также могли влиять на уровень МК в крови: потребление витамина С, молочных белков, сладких напитков.

Предположение, что белковые диеты, обычно приводящие к перепроизводству пуринов и, как следствие, гиперурикемии, могут одновременно увеличивать экскрецию МК с мочой, было сделано довольно давно [50]. Впервые же непосредственно сравнили влияние изолированного соевого белка и других белков на уровень МК сыворотки канадские исследователи D.R. Garrel и соавт. [51]. После голодания в течение ночи десять молодых здоровых мужчин и женщин принимали 80 г казеина, или лактальбумина, или соевого белка. Уровень МК сыворотки измерялся исходно, через 1, 2 и 3 ч после приема белка. Через 3 ч сывороточный уровень МК немного повысился только у тех, кто получал соевый белок, тогда как казеин и лактальбумин его снижали (у принявших лактальбумин снижение составило внушительные 10%). Клиренс же МК с мочой увеличивался во всех трех случаях.

Однако экстраполяция данных этого и подобных клинических исследований на практику представляется затруднительной. Так, в реальности возможность одномоментного потребления 80 г соевого белка довольно сомнительна, поскольку эта доза полностью соответствует суточной потребности здорового человека и будет содержаться примерно в 1000 г тофу или 400–450 г соевых сосисок, а одномоментное потребление такого количества малореально. Кроме того, зерно сои — продукт очень энергоемкий (364 ккал/100 г, что намного превышает калорийность других зерновых культур) и базовое потребление большого количества сои как основы рациона питания может быть причиной избыточного калоража.

Исследование D. Brule и соавт. [52], проведенное в те же годы, было иным по структуре и в большей степени приближенным к практике: сравнивали уровни МК у 18 здоровых мужчин 20–48 лет после приема блюд, содержащих примерно 50 г белка из различных источников — рыбы (пикша), печени и соевых бобов. Через 120 мин после приема внутрь указанных продуктов увеличение сывороточных уровней МК было статистически значимым ($p < 0,05$) во всех трех группах: максимально после приема пикши (в среднем на 0,34 мг/дл) и в существенно меньшей степени, на 0,15 и 0,25 мг/дл, в ответ на прием соответст-

венно печени и сои. Однако всего через 240 мин уровни МК вернулись к исходным значениям во всех группах.

Интересно, что все три блюда содержали одинаковое количество пуринов, но типы их (компонентное соотношение) различались, что принципиально важно, так как известно, что вклад двух пуриновых оснований — аденина и гуанина — в алиментарный генез гиперурикемии различен: потребление здоровыми мужчинами белкового экстракта, содержащего 1175 мг аденина, приводило к увеличению сывороточного уровня МК более чем на 100 мкмоль/л, а гуанин в том же количестве достоверного влияния на этот показатель не оказывал [41].

На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что «исключение из диеты пациентов с подагрой некоторых продуктов с высоким содержанием нуклеиновых кислот, таких как печень и бобовые, представляется чрезмерным ограничением...» [52]. Результаты приведенных выше популяционных исследований его подкрепляют.

Есть данные, что некоторые растительные продукты могут уменьшать интенсивность кристалл-индуцированного воспаления. Широко используемое в традиционной тайваньской медицине кунжутное масло при приеме внутрь в опыте на крысах, которым индуцировали приступ подагры путем инъекций кристаллов моноурата натрия, в сравнении с контролем снижало суммарное количество клеток в лаваже из очага воспаления и в окружающих тканях, в том числе лейкоцитов и нейтрофилов, активированных тучных клеток, уровни фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 1 β (ИЛ1 β) и ИЛ6, белков системы комплемента C3a и C5a; снижалась активность ФНО α и ИЛ4 в тучных клетках [53]. Причиной может быть сезамол — органическое производное фенола, обладающее противовоспалительным и антиоксидантным эффектами [54–56].

Молочные продукты

В отличие от мяса и морепродуктов, молочные продукты (молоко, сыр, йогурт, мороженое) бедны пуринами, но содержат белки, обладающие урикозурическим действием [51].

H.K. Choi и соавт. [39] изучили взаимосвязь между сывороточным уровнем МК и потреблением молочных продуктов, в том числе молока и йогурта. Оказалось, что употребляющие молоко не реже одного раза в день имели более низкий уровень МК сыворотки, чем те, кто вовсе не пил молоко. Использующие в питании йогурт по крайней мере 1 раз в 2 дня также имели более низкий уровень МК, чем те, кто его не употреблял.

Мультифакторный анализ с участием 2076 здоровых шотландцев показал, что употребление обезжиренного молока и низкокалорийного йогурта обратно коррелирует с сывороточным уровнем МК, в то время как богатые пуринами растительные продукты не продемонстрировали достоверных ассоциаций с показателями урикемии, а подслащенные напитки, напротив, коррелировали с уровнем МК положительно [57]. Помимо продуктов питания анализ был проведен для таких компонентов пищи, как лактоза, кальций и фруктоза. Потребление первых двух способствовало снижению уровня МК обратно пропорционально, что позволило авторам рассматривать их в качестве возможных участников реализации благотворного влияния молока на уратный обмен. В то же время фруктоза,

наличие которой в подслащенных напитках также могло бы объяснить найденную корреляцию, на уровень МК не влияла.

Положительный эффект молочных продуктов, особенно обезжиренного и низкокалорийного йогурта, на показатели уратного обмена наблюдался и в ряде других работ, причем как при краткосрочном, так и при длительном приеме [51, 58–61].

Эффект молока реализуется и в отдельных социальных группах, что, учитывая однородность образа жизни, включая поведение, социальную активность и т. д., снижает вероятность ложных результатов. В исследование, проведенное в Монреале, включено 158 католических монахинь, случайным образом распределенных в группы, в одной из которых участники употребляли 30 г молочного белка ежедневно, в другой — не употребляли молочные продукты вообще. Остальные компоненты и объем пищевого рациона были полностью идентичны. В группе на молочной диете динамика уровня МК была статистически незначимой (отмечалось снижение на 4 мкмоль/л относительно исходного содержания), но у пациентов на безмолочной диете он достоверно увеличился (на 7,8 мкмоль/л; $p=0,03$) [62]. Более детальный анализ данной статьи позволяет сделать еще несколько выводов. Так, включение в рацион молока хотя и привело к существенному увеличению потребления белка, но уменьшило долю белков животного происхождения, косвенно подтверждая правоту тех исследователей, которые не нашли зависимости между общим объемом потребления белка и гиперурикемией [62]. Одной из причин, которые могли уменьшить урат-снижающий эффект молока, могло быть параллельное увеличение потребления молочных жиров, как сатурированных, так и не сатурированных, а также холестерина, способствующих кетонемии, при которой клиренс МК снижается [63]. Это позволяет предположить, что обезжиренное молоко и молочные продукты для пациентов с подагрой и гиперурикемией предпочтительнее. Наконец, возможно, что увеличение потребления фруктов и овощей, витаминов С и Е получавшими безмолочную диету не было эффективной альтернативой молоку и не компенсировало рост урикемии в этой группе.

Механизм урат-снижающего эффекта молочных продуктов по-прежнему полностью не установлен, хотя существует несколько гипотез урикозурического действия компонентов молока. Среди возможных составляющих молочных продуктов, участвующих в снижении уровня МК, кальций, фосфор, магний, лактальбумин, казеин, лактоза, оротовая кислота, витамин D₃ [51, 57, 62, 64, 65].

В 2012 г. было проведено рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование влияния приема порошка обезжиренного молока, обогащенного гликомакропептидом и G600 экстрактом молочного жира, не только на сывороточный уровень МК, но и на клинические проявления подагры. Было выявлено, что при ежедневном приеме гликомакропептид, 64-аминокислотный фрагмент к-казеина и экстракта жира в молоке G600 могут уменьшить частоту развития острого артрита при подагре. Помимо урикозурического действия компонентов молока предполагается, таким образом, и противовоспалительный эффект, механизмы которого пока не известны. При этом отмечена зависимость выраженности противовоспалительного и урикозурического ответа от дозы принятых веществ [66].

Употребление сахара, безалкогольных сахаросодержащих напитков, фруктов, фруктовых соков

Уже более 100 лет назад W. Osler, спустя всего три десятилетия после открытия А.М. Бутлеровым фруктозы, рекомендовал диету с низким содержанием сахаров в качестве средства для предотвращения подагры. В 1893 г. он писал: «Сахар должен быть сведен к минимуму. Сладкие фрукты не должны употребляться» [67]. Тем не менее роль фруктозы в генезе подагры стали обсуждать лишь во второй половине XX в., когда был отмечен колоссальный рост потребления сахаросодержащих продуктов, сопровождавшийся популяционным ростом частоты ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, болезней почек, гиперурикемии и собственно подагры [68–70].

В 1967 г. J. Perheentupa и K. Raivio показали, что после введения (внутрь или внутривенно) фруктозы как детям с наличием наследственной непереносимости фруктозы, так и детям контрольной группы (с отсутствием нарушений обмена фруктозы) фиксировался быстрый рост сывороточного уровня МК и концентрации МК в моче, в то время как при проведении подобного опыта у мужчины с эссенциальной фруктозурией показатели обмена МК не менялись. Авторы предположили, что индуцированная введением фруктозы гиперурикемия может быть обусловлена развитием лактат-ацидоза, ингибирующего экскрецию МК, а также не связанной с синтезом пуринов гиперпродукцией МК, которая возникает в результате метаболизма в условиях ацидоза имеющегося пула свободных нуклеотидов и нуклеиновых кислот в печени. Чуть позже было установлено, что, помимо распада пуриновых нуклеотидов, фруктоза индуцирует и образование пуринов *de novo* за счет увеличения деградации АТФ до АМФ в процессе фосфорилирования [72]. При этом регенерация АМФ до АТФ ограничивается из-за образующегося дефицита неорганического фосфата и АМФ расщепляется далее до конечного продукта — МК [73]. Истощение запасов пуриновых нуклеотидов потенцирует их синтез, повышая тем самым продукцию МК [72]. Кроме того, фруктоза косвенно способствует гиперурикемии за счет повышения уровня циркулирующего инсулина и развития инсулинорезистентности [74]. Глюкоза на сывороточный уровень МК не влияет.

На практике потребление богатых фруктозой напитков — мощнейший фактор риска подагры. Всего одна порция подслащенных напитков в день независимо от других факторов увеличивала риск подагры у мужчин в 1,45 раза, две и более порции — в 1,85 раза, диетические же напитки на риск подагры несколько не влияли [75]. У женщин риск был еще большим: для одной порции подслащенных напитков риск увеличивался на 74%, для двух и более — в 2,4 раза [76]. Оба исследования показали, что риск подагры увеличивался параллельно потреблению богатых фруктозой фруктов (яблоки, апельсины), причем для этого достаточно было всего одного фрукта в день. У женщин две или более порции апельсинового сока способствовали увеличению риска подагры столь же сильно, как и подслащенные напитки (в 2,4 раза).

Однако влияние цитрусовых на обмен МК не столь однозначно негативно. В пилотном исследовании Е.К. Biernatkaluza и N. Schlesinger [77] потребление лимонной воды (два свежесжатых лимона на 2 л воды) в течение 6 нед приводило к снижению сывороточного уровня МК

у всех пациентов с подагрой и гиперурикемией, были также отмечены ощелачивание мочи, снижение сывороточного уровня креатинина и увеличение скорости клубочковой фильтрации.

C. Sanchez-Moreno и соавт. [78] исследовали биодоступность витамина С в апельсиновом соке у мужчин и женщин. По результатам работы, 500 мл сока (здоровые добровольцы принимали по 250 мл дважды в день на протяжении 2 нед) соответствовали потреблению 250 мг витамина С, сывороточный уровень витамина С максимально увеличивался через 3 ч после употребления сока, сохранялся повышенным через 7 и 14 дней и обратно коррелировал с сывороточными уровнями МК, С-реактивного белка (СРБ), простагландинов и изопростанов. Исходный уровень МК был выше измеренного через 7 и 14 дней, хотя различия и не были достоверными.

Сравнение последовательного потребления адекватных количеств лимонада и апельсинового сока (по 400 мг 3 раза в день) показало, что последний был более эффективным в отношении защелачивания мочи с целью профилактики образования оксалатных и уратных камней [79].

Именно высокая концентрация витамина С в некоторых продуктах питания может быть основой урат-снижающего эффекта цитрусовых. В 1976 г. Н.В. Stein и соавт. [80] изучали влияние витамина С на уровень МК. Добавление в пищевой рацион высоких (4 г/сут) доз витамина С вдвое увеличивало почечный клиренс МК, а при использовании еще больших (8 г/сут) доз сывороточный уровень МК снижался на 3,1 мг/дл (>180 мкмоль/л). Как и при назначении других средств для лечения подагры (аллопуринол, фебуксостат и др.), снижение уровня МК сопровождалось учащением приступов артрита.

Низкие дозы препарата также могут быть эффективны: по данным проведенного Н.У. Huang и соавт. [81] рандомизированного контролируемого исследования, применение в течение 2 мес витамина С в дозе 500 мг/сут снижало сывороточный уровень МК на 0,5 мг/дл, а у лиц с гиперурикемией (сывороточный уровень МК $>7,0$ мг/дл) — почти на 20% (на 1,5 мг/дл). Увеличение потребления витамина С может оказывать профилактическое действие, снижая заболеваемость подагрой: в проспективном популяционном исследовании анализ 1317 случаев подагры, развившихся за 20 лет наблюдения, показал, что в случае, если рацион питания содержал <250 мг/сут витамина С, риск развития подагры был достоверно выше, чем у потреблявших его в дозе >500 мг/сут [82].

Однако не все так очевидно. Метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований, изучавших воздействие витамина С на сывороточный уровень МК, продемонстрировал, что в этих работах снижение концентрации МК составляло в среднем лишь 0,02 ммоль/л (0,3 мг/дл) [83]. Также изменения не являются клинически значимыми и находятся в пределах статистической погрешности [84]. Не увенчалась успехом и попытка назначения пациентам с подагрой витамина С (500 мг/сут) как в виде монотерапии, так и в качестве дополнения к терапии аллопуринолом [85]. Снижение сывороточного уровня МК также было минимальным, а эффект аллопуринола в начальной дозе 100 мг/сут (или при увеличении дозы на 100 мг) — достоверно большим. Среди возможных причин неэффективности витамина С, по мнению авторов, — недостаточная доза витамина, слабое урикозурическое дейст-

вие, снижение эффективности, связанное с приемом других лекарственных препаратов (аспирина, диуретиков и др.).

С антицианами отчасти связано и урат-снижающее действие вишни. По данным R.A. Jacob и соавт. [86], при потреблении 280 г сладкой вишни отмечалось снижение сывороточного уровня МК на 14,5% от исходного, отсутствующее у некоторых других исследуемых ягод (клубника, виноград, киви). В опытах на крысах установлено, что механизм урат-снижающего действия вишни (вишневого сока) реализуется при гиперурикемии (но не при нормоурикемии) за счет ингибирования активности ксантиноксидазы/дегидрогеназы, и если гипоурикемический эффект вишни был меньше, чем у аллопуринола, то антиоксидантный — выше [87]. Считается, что вишневый сок может оказывать антиоксидантное действие путем прямой нейтрализации свободных радикалов антоцианами; формирования устойчивых к окислительному повреждению цианированных ДНК и активации защитных ответов при воздействии ксенобиотиков [88].

Вишня способна уменьшать сывороточные уровни СРБ, NO, циркулирующих Т-клеток и RANTES, основной источник которых — активированные Т-клетки, в меньшей степени — моноциты, эпителиальные клетки и дермальные фибробласты [86, 89]. Различные сорта вишни снижают активность циклооксигеназы 2 на 47,4; 38,3 и 36,6%, что сопоставимо с НПВП (ибупрофен — 39,8% и напроксен — 41,3%) [90]; в одном из плацебоконтролируемых исследований, помимо уменьшения содержания СРБ, показано снижение сывороточного уровня ИЛ6 [91]. И хотя нельзя сказать, что этого достаточно для полного теоретического обоснования влияния вишни на выраженность признаков подагрического артрита, ее противовоспалительный эффект при подагре вполне возможен, что впервые было продемонстрировано еще в 1950 г. [92]. В проспективном исследовании Y. Zhang и соавт. [93] было обнаружено, что потребление вишни или экстрактов вишни было связано с 35% снижением риска приступов подагры. Эти ассоциации были независимы от других факторов риска, включая такие инвариантные во времени факторы, как генетика, пол, раса, образование, а также потребление пуринов, алкоголя, использование урат-снижающей терапии и диуретиков. Важно, что при употреблении вишни с аллопуринолом риск приступов подагры был на 75% ниже, чем без употребления вишни или экстрактов вишни, что предполагает возможность применения продуктов, содержащих вишню, с целью профилактики приступов артрита при назначении аллопуринола.

S.P. Juraschek и соавт. [94] проанализировали индивидуальные и комбинированные эффекты качества (гликемический индекс — GI) и количества (процент) углеводов на уровень МК, используя данные исследования по влиянию количества и типа принимаемых углеводов на риск сердечно-сосудистых болезней и сахарного диабета в рамках исследования OmniCarb (Clinical trials that studied the effect of lowering glycemic index on insulin sensitivity and cardiovascular disease) — рандомизированного перекрестного клинического исследования по сравнению влияния различных диет на сердечно-сосудистые факторы риска. Повышенный уровень МК имели 5% участников. Исследователи предположили, что снижение GI приведет к увеличению концентрации МК, так как более высокие уровни инсулина снижают почечную экскрецию МК. Кроме того, снижение количества углеводов в пище достигалось за счет

увеличения количества белка. Однако при снижении ГИ отмечалось снижение уровня МК на 0,24 мг/дл при низком содержании углеводов и на 0,17 мг/дл при высоком содержании углеводов в диете (в обоих случаях $p < 0,001$). И наоборот, снижение процентного содержания углеводов увеличило уровень МК на 0,10 мг/дл при высоком ГИ ($p = 0,05$) и не оказывало существенного эффекта при низком ГИ. Наибольший эффект отмечался при уменьшении ГИ и увеличении процента углеводов — снижение уровня МК на 0,27 мг/дл ($p < 0,001$). Эффект сохранялся после корректировки на изменение функции почек и чувствительности к инсулину. Таким образом, изменение ГИ представляется более важным, чем изменение доли углеводов в отношении влияния на урикемию, опровергая исходное предположение. Причина этого пока не ясна, что предполагает необходимость проведения новых исследований.

Кофе, чай

В последних исследованиях опровергаются постулаты, лимитирующие потребление кофе больными подагрой, несмотря на содержание в кофе пуринов. В 1999 г. были опубликованы первые данные по изучению взаимосвязи между потреблением кофе и концентрацией сывороточного уровня МК, показавшие наличие обратной корреляции между ними [95]. В ближайшие годы несколько крупных исследований подтвердили наличие дозозависимого урат-снижающего эффекта регулярного потребления кофе (при эпизодическом потреблении этого не происходит) и обуславливает снижение риска развития подагры у мужчин и женщин, причем вне зависимости от содержания кофеина [96–99].

Риск развития подагры у мужчин, потребляющих 4–5 и более 6 чашек кофе в день, соответственно на 40 и на 59% ниже, чем у не употребляющих кофе мужчин [99]. У женщин наблюдалась даже более значимая связь: риск развития подагры был на 22 и 57% ниже при употреблении 1–3 и более 4 чашек кофе в день соответственно, по сравнению с отсутствием его потребления [98]. Среди возможных механизмов — снижение инсулинорезистентности (прием кофе независимо от наличия кофеина обратно пропорционален сывороточной концентрации С-пептида, а содержащаяся в кофе хлорогеновая кислота снижает уровень глюкозы и инсулина после перорального приема глюкозы); содержащиеся в кофе вещества могут ингибировать ксантиноксидазу [98, 100–102].

Следует помнить, однако, что потребление кофе является одним из факторов риска хронической болезни почек, особенно у пожилых больных [103].

Влияние чая на обмен МК не столь однозначно и, возможно, зависит от типа переработки чайного листа. В зависимости от ферментации выделяют шесть основных видов чая, наиболее популярными из которых являются черный и зеленый. Обработка зеленого чая, листья которого пропариваются или нагреваются сразу после сбора урожая, почти не окисляет содержащиеся в нем полифенолы, основной из которых, эпигаллокатехин галлат, при употреблении здоровыми добровольцами в высокой дозе в чистом виде или экстракта зеленого чая, по данным S.M. Henning и соавт. [105], приводил к росту сывороточного уровня МК (для экстракта зеленого чая — почти 10%). Справедливости ради стоит отметить, что участники исследования получали пеид его началом легкий завтрак, состоящий из высокомолекулярных углеводов, что могло отразиться на результатах. G.G. Teng и соавт. [106] показа-

ли, что ежедневное употребление зеленого чая приводит к более чем двукратному риску выявления гиперурикемии, в то же время не найдя связи между сывороточным уровнем МК и потреблением черного чая, кофе, фруктовых соков и содовой воды. По мнению авторов, этот эффект предположительно связан с влиянием катехинов. Недостовременно большим был сывороточный уровень МК у потреблявших зеленый чай японцев в исследовании С. Kiyohara и соавт. [95]. Однако существует и гипотеза, которая позволяет рассматривать чай в качестве потенциально полезного продукта по влиянию на уратный обмен, также основанная на возможности катехинов и, как ни парадоксально, в большей степени именно эпигаллокатехин галлата подавлять активность ксантиноксидазы [107]. Незначительное дозозависимое снижение сывороточного уровня МК при приеме экстракта зеленого чая было обнаружено в исследовании K. Jatuwoagaruk и соавт. [108]. В опытах на мышцах с индуцированной оксонатом калия гиперурикемией выявлено, что, помимо подавления активности ксантиноксидазы, полифенолы зеленого чая способны положительно влиять на экскрецию почками МК, снижая экспрессию URAT1 и увеличивая содержание OAT1 и OAT3 [109].

Иная обработка чая черного, листья которого исходно сушат и измельчают, приводит к окислению полифенолов (катехинов и галакатехинов) с образованием теафлавинов, также обладающих способностью ингибировать ксантиноксидазу [110].

По данным рандомизированного контролируемого исследования T. Bahogun и соавт. [111], потребление 9 г черного чая в день без добавок (эквивалент трех чашек чая) на протяжении 12 нед у лиц, предрасположенных к ИБС и с сывороточным уровнем МК > 7 мг/дл, показало его снижение на весовые 8,5%; у мужчин с сывороточным уровнем МК > 7 мг/дл — на 9,4% и у женщин — на 7,1% при параллельном снижении сывороточного уровня СРБ, особенно при его исходно повышенных значениях.

Популяционные исследования никакой связи между потреблением чая и уровнем МК в крови не выявили ни у мужчин, ни у женщин [96, 98, 99]. Различия между черным и зеленым чаем в рамках этих работ не изучались, но, так как большинство американцев потребляют черный чай [112], можно предположить, что указанный результат относится именно к нему.

Целью данного обзора не являлось исследование возможности применения при подагре и гиперурикемии «готовых», уже применяемых, рекомендуемых для использования диет, хотя это может иметь определенные перспективы. Например, в опубликованной в 2016 г. работе S.P. Juraschek и соавт. [113] были представлены результаты рандомизированного перекрестного исследования 103 пациентов с периодическим повышением артериального давления или гипертензией I стадии. Участники были рандомизированы в случайном порядке на получение либо диеты DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension — Диетологический подход к лечению гипертензии; одна из наиболее популярных диет у пациентов с артериальной гипертензией, включающая большее количество фруктов, овощей, круп, орехов и бобовых, молочные продукты с низким содержанием жиров или без них, а также с ограничением красного мяса (и соли) или диеты, типичной для американцев (привычный для них рацион питания), в течение 30 дней. У пациентов, питающихся по диете DASH, уровень МК снизился на 0,35 мг/дл (95% ДИ от -0,65 до -0,05; $p = 0,02$) с более выра-

женным эффектом (1,3 мг/дл; 95% ДИ от -2,50 до -0,08) среди участников (n=8) с базовым уровнем МК $\geq$ 7 мг/дл.

Таким образом, хотя создание наиболее эффективной модификации диеты, применимой для большинства больных подагрой, учитывающей наличие коморбидных заболеваний и полностью удовлетворяющей пищевым потребностям человека, довольно проблематично, имеющиеся в нашем распоряжении данные при должном их применении могут существенно повлиять как на заболеваемость подагрой, так и на течение уже имеющегося заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136-41. doi: 10.1002/art.30520
- Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):223. doi: 10.1186/ar3199
- Brook RA, Forsythe A, Smeeding JE, et al. Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(12):2813-21. doi: 10.1185/03007995.2010.533647
- Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation.* 2007;116(8):894-900. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389
- Smith EU, Diaz-Torne C, Perez-Ruiz F, et al. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):811-27. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.004
- Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, et al. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. *Arthritis Rheum.* 2014;66(1):185-96. doi: 10.1002/art.38203
- Hunter DJ, York M, Chaisson CE, et al. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study. *J Rheumatol.* 2006;33(7):1341-5.
- Perez-Ruiz F. Treating to target: a strategy to cure gout. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48 Suppl 2:ii9-ii14. doi: 10.1093/rheumatology/kep087
- Kersley GD. A short history of gout. In: Gutman AB, Fessel WJ, Hall AP, et al, editors. Gout: a clinical comprehensive. New York: Medcom Inc.; 1971. P. 8-13.
- Zhang W, Doherty M, Barskova V, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1301-11. doi: 10.1136/ard.2006.055269
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Oct;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772
- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(10):1447-61. doi: 10.1002/acr.21773
- Khanna PP, Gladue HS, Singh MK, et al. Treatment of acute gout: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44(1):31-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.02.003
- Roddy E, Zhang W, Doherty M. Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1311-5. doi: 10.1136/ard.2007.070755
- Pal B, Foxall M, Dysart T, et al. How is gout managed in primary care? A review of current practice and proposed guidelines. *Clin Rheumatol.* 2000;19:21-5. doi: 10.1007/s100670050005
- Singh JA, Hodges JS, Toscano JP, Asch SM. Quality of care for gout in the US needs improvement. *Arthritis Rheum.* 2007;57:822-9. doi: 10.1002/art.22767
- Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). Терапевтический архив. 2015;87(5):10-5 [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. The dynamics of clinical manifestations of gout in men (data from 7-year retrospective surveillance). *Terapevticheskii Arkhiv.* 2015;87(5):10-5 (In Russ.)].
- Garrod AB. A treatise on gout and rheumatic gout. 3rd ed. London: Longmans; 1876. P. 218-45.
- Rodnan GP. The pathogenesis of aldermanic gout: procatactic role of fluctuations in serum urate concentration in gouty arthritis provoked by feast and alcohol. *Arthritis Rheum.* 1980;23 Suppl:737.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet.* 2004;363:1277-81. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16000-5
- Sharpe CR. A case-control study of alcohol consumption and drinking behaviour in patients with acute gout. *Can Med Assoc J.* 1984;131:563-7.
- Drum DE, Goldman PA, Jankowski CB. Elevation of serum uric acid as a clue to alcohol abuse. *Arch Intern Med.* 1981;141:477-9. doi: 10.1001/archinte.1981.00340040073020
- Faller J, Fox IH. Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med.* 1982;307:1598-602. doi: 10.1056/NEJM198212233072602
- Halla JT, Ball GV. Saturnine gout: a review of 42 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 1982;11:307-14. doi: 10.1016/0049-0172(82)90053-1
- Kaneko K, Fujimori S, Akaoka I. Changes caused by ethanol intake on metabolism of hypouricemic agents (combination of allopurinol and benzbromarone). *Adv Exp Med Biol.* 1991;309:139-42. doi: 10.1007/978-1-4899-2638-8_31
- Ralston SH, Capell HA, Sturrock RD. Alcohol and response to treatment of gout. *Brit Med J.* 1988;296:1641-2. doi: 10.1136/bmj.296.6637.1641-a
- Bonnie RJ, O'Connell ME, editors. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2004.
- Елисеев МС, Чикаленкова НА, Денисов ИС, Барскова ВГ. Факторы риска подагры: половые различия. Научно-практическая ревматология. 2011;49(6):28-31 [Eliseyev MS, Chikalenkova NA, Denisov IS, Barskova BG. Risk factors for gout: Gender differences. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(6):28-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-516
- Bhole V, de Vera M, Rahman MM, et al. Epidemiology of gout in women: fifty-two-year follow up of a prospective cohort. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1069-76. doi: 10.1002/art.27338
- Vandenberg MK, Moxley G, Breitbach SA, Roberts WN. Gout attacks in chronic alcoholics occur at lower serum urate levels than in nonalcoholic. *J Rheumatol.* 1994;21:700-4.
- Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec 15;51(6):1023-9. doi: 10.1002/art.20821

32. Gaffo AL, Roseman JM, Jacobs DR Jr, et al. Serum urate and its relationship with alcoholic beverage intake in men and women: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) cohort. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):1965-70. doi: 10.1136/ard.2010.129429
33. Nakamura K, Sakurai M, Miura K, et al. Alcohol intake and the risk of hyperuricaemia: a 6-year prospective study in Japanese men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(11):989-96. doi: 10.1016/j.numecd.2011.01.003
34. Neogi T, Chen C, Niu J, et al. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: An internet-based case-crossover study. *Am J Med*. 2014 Apr;127(4):311-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.019
35. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER 3rd, Gelber FC. Gout, urate lo gout, urate lowering therapy and uric acid levels among us adults. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Sep 8. doi: 10.1002/acr.22469
36. Gutman AB. The past four decades of progress in the knowledge of gout, with an assessment of the present status. *Arthritis Rheum*. 1973;16:431-45. doi: 10.1002/art.1780160402
37. Miao Z, Li C, Chen Y, et al. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China. *J Rheumatol*. 2008;35:1859-64.
38. Choi HK, Atkinson K, Karlson E, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *Engl J Med*. 2004;350:1093-103. doi: 10.1056/NEJMoa035700
39. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2005;52:283-9. doi: 10.1002/art.20761
40. Gibson T, Rodgers AV, Simmonds HA, et al. A controlled study of diet in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 1983;42:123-7. doi: 10.1136/ard.42.2.123
41. Clifford AJ, Riumallo JA, Young VR, Scrimshaw NS. Effect of oral purines on serum and urinary uric acid of normal, hyperuricemic and gouty humans. *J Nutr*. 1976;106:428-34.
42. Roubenoff R. Gout and hyperuricemia. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990;16:539-50.
43. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med*. 1987; 82:421-6. doi: 10.1016/0002-9343(87)90441-4
44. Zhang Y, Chen C, Choi H, et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1448-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201215
45. Kullich W, Ulreich A, Klein G. Changes in uric acid and blood lipids in patients with asymptomatic hyperuricemia treated with diet therapy in a rehabilitation procedure. *Rehabilitation (Stuttg)*. 1989;28:134-7 (In Germ.).
46. Messina M, Messina VL, Chan P. Soyfoods, hyperuricemia and gout: a review of the epidemiologic and clinical data. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2011;20(3):347-58.
47. Villegas R, Xiang YB, Elasy T, et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: The Shanghai Men's Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011. doi: 10.1016/j.numecd.2010.07.012
48. Chang WC. Dietary intake and the risk of hyperuricemia, gout and chronic kidney disease in elderly Taiwanese men. *Aging Male*. 2011;14(3):195-202. doi: 10.3109/13685538.2010.512372
49. Pan WH, Chin CJ, Sheu CT, Lee MH. Hemostatic factors and blood lipids in young Buddhist vegetarians and omnivores. *Am J Clin Nutr*. 1993;58:354-9.
50. Matzkies F, Berg G, Madl H. The uricosuric action of protein in man. *Adv Exp Med Biol*. 1980;122A:227e31.
51. Garrel DR, Verdy M, PetitClerc C, et al. Milk- and soy-protein ingestion: acute effect on serum uric acid concentration. *Am J Clin Nutr*. 1991;53:665-9.
52. Brule D, Sarwar G, Savoie L. Changes in serum and urinary uric acid levels in normal human subjects fed purinerich foods containing different amounts of adenine and hypoxanthine. *J Am Coll Nutr*. 1992;11:353-8. doi: 10.1080/07315724.1992.10718238
53. Hsu DZ, Chen SJ, Chu PY, Liu MY. Therapeutic effects of sesame oil on monosodium urate crystal-induced acute inflammatory response in rats. *Springer Plus*. 2013;2:659. doi: 10.1186/2193-1801-2-659
54. Hsu DZ, Li YH, Chu PY, et al. Attenuation of endotoxin-induced oxidative stress and multiple organ injury by 3,4-Methylenedioxyphenol in rats. *Shock* 2006;25:300-5. doi: 10.1097/01.shk.0000194719.82845.39
55. Chu PY, Hsu DZ, Hsu PY, Liu MY. Sesamol downregulates the lipopolysaccharide-induced inflammatory response by inhibiting nuclear factor-kappa B activation. *Innate Immun*. 2009;16:333-9. doi: 10.1021/bk-2012-1093.ch019
56. Chu PY, Chien SP, Hsu DZ, Liu MY. Protective effect of sesamol on the pulmonary inflammatory response and lung injury in endotoxemic rats. *Food Chem Toxicol*. 2010;48:1821-6. doi: 10.1016/j.fct.2010.04.014
57. Zgaga L, Theodoratou E, Kyle J, et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugarsweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study. *PLoS One*. 2012;7(6):e38123. doi: 10.1371/journal.pone.0038123
58. Choi HK, Curhan G. Gout: epidemiology and lifestyle choices. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:341-5. View Article. PubMed/NCBI. PMID: 15838248
59. Dalbeth N, Horne A, Gamble GD, et al. The effect of calcium supplementation on serum urate: analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:195-7. doi: 10.1093/rheumatology/ken416
60. Kerkick CM, Rasmussen CJ, Lancaster SL, et al. The effects of protein and amino acid supplementation on performance and training adaptations during ten weeks of resistance training. *J Strength Cond Res*. 2006;20:643-53. doi: 10.1519/R-17695.1
61. Verdi RJ, Barbano DM, Dellavalle ME, Senyk GF. Variability in true protein, casein, nonprotein nitrogen, and proteolysis in high and low somatic cell milks. *J Dairy Sci*. 1987;70:230-42. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(87)80002-4
62. Ghadirian P, Shatenstein B, Verdy M, Hamet P. The influence of dairy products on plasma uric acid in women. *Eur J Epidemiol*. 1995 Jun;11(3):275-81. doi: 10.1007/BF01719431
63. Goldfinger S, Klinenberg JR, Seegmiller JE. Renal retention of uric acid induced by infusion of beta-hydroxybutyrate and acetoacetate. *N Engl J Med*. 1965;272:351-5. doi: 10.1056/NEJM196502182720705
64. Indyk HE, Woollard DC. Determination of orotic acid, uric acid, and creatinine in milk by liquid chromatography. *J AOAC Int*. 2004;87:116-22.
65. Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, et al. Decreased serum concentrations of 1,25(OH)₂-vitamin D₃ in patients with gout. *Metabolism*. 1998;47(3):336-8. doi: 10.1016/S0026-0495(98)90267-0
66. Dalbeth N, Ames R, Gamble GD, et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):929-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200156
67. Osler W. Gout. The principles and practice of medicine. 2nd ed. New York: Appleton; 1893. P. 287-95.
68. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum*. 1998;41:778-99. doi: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<778::AID-ART4>3.0.CO;2-V
69. Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, et al. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *J Rheumatol*. 2002;29:2403-6.
70. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:899-906.
71. Perheentupa J, Raivio K. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet*. 1967;2(7515):528-31. doi: 10.1016/S0140-6736(67)90494-1
72. Raivio KO, Becker A, Meyer LJ, et al. Stimulation of human purine synthesis de novo by fructose infusion. *Metabolism*. 1975;24:861-9. doi: 10.1016/0026-0495(75)90133-X

73. Fox IH, Palella TD, Kelley WN. Hyperuricemia: a marker for cell energy crisis. *N Engl J Med*. 1987;317(2):111-2. doi: 10.1056/NEJM198707093170209
74. Wu T, Giovannucci E, Pischon T, et al. Fructose, glycemic load, and quantity and quality of carbohydrate in relation to plasma C-peptide concentrations in US women. *Am J Clin Nutr*. 2004 Oct;80(4):1043-9.
75. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *Brit Med J*. 2008;336:309-12. doi: 10.1136/bmj.39449.819271.BE
76. Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA*. 2010;304(20):2270-8. doi: 10.1001/jama.2010.1638
77. Biernatkaluza EK, Schlesinger N. Lemon juice reduces serum uric acid level via alkalization of urine in gouty and hyperuricemic patients – a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:774. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5147
78. Sanchez-Moreno C, Cano MP, de Ancos B, et al. High-pressurized orange juice consumption affects plasma vitamin C, antioxidant status and inflammatory markers in healthy humans. *J Nutr*. 2003;133:2204-9.
79. Odvina CV. Comparative value of orange juice versus lemonade in reducing stone-forming risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1269-74. doi: 10.2215/CJN.00800306
80. Stein HB, Hasan A, Fox IH. Ascorbic acid-induced uricosuria. A consequence of megavitamin therapy. *Ann Intern Med*. 1976;84:385-8. doi: 10.7326/0003-4819-84-4-385
81. Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1843-7. doi: 10.1002/art.21105
82. Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):502-7. doi: 10.1001/archinternmed.2008.606
83. Juraschek SP, Miller ER III, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:1295-306. doi: 10.1002/acr.20519
84. Stamp LK, Zhu X, Dalbeth N, et al. Serum urate as a soluble biomarker in chronic gout – evidence that serum urate fulfils the OMERACT validation criteria for soluble biomarkers. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40:483-500. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.09.003
85. Stamp LK, O'Donnell JL, Frampton C, et al. Clinically Insignificant Effect of Supplemental Vitamin C on Serum Urate in Patients With Gout A Pilot Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65(6):1636-42. doi: 10.1002/art.37925
86. Jacob RA, Spinozzi GM, Simon VA, et al. Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women. *J Nutr*. 2003;133:1826-9.
87. Haidari F, Mohammad SM, Keshavarz S, Rashidi M. Inhibitory effects of tart cherry (*Prunus cerasus*) juice on xanthine oxidoreductase activity and its hypouricemic and antioxidant effects on rats. *Mal J Nutr*. 2009;15:53-64.
88. Traustadottir T, Davies SS, Stock AA, et al. Tart cherry juice decreases oxidative stress in healthy older men and women. *J Nutr*. 2009;139:1896-900. doi: 10.3945/jn.109.111716
89. Kelley DS, Rasooly R, Jacob RA, et al. Consumption of Bing sweet cherries lowers circulating concentrations of inflammation markers in healthy men and women. *J Nutr*. 2006;136(4):981-6.
90. Bondesen BA, Mills ST, Kegley KM, Pavlath GK. The COX-2 pathway is essential during early stages of skeletal muscle regeneration. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;287:C475-C483. doi: 10.1152/ajpcell.00088.2004
91. Howatson G, McHugh MP, Hill JA, et al. Influence of tart cherry juice on indices of recovery following marathon running. *Scand J Med Sci Sports*. 2010;20:843-52. doi: 10.1111/j.1600-0838.2009.01005.x
92. Blau LW. Cherry diet control for gout and arthritis. *Tex Rep Biol Med*. 1950;8:309-11.
93. Zhang Y, Neogi T, Chen C, et al. Cherry consumption and the risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):4004-11. doi: 10.1002/art.34677
94. Juraschek SP, McAdams-Demarco M, Gelber AC, et al. Effects of Lowering Glycemic Index of Dietary Carbohydrate on Plasma Uric Acid Levels: The OmniCarb Randomized Clinical Trial. *Arthritis Rheum*. 2016 May;68(5):1281-9. doi: 10.1002/art.39527
95. Kiyohara C, Kono S, Honjo S, et al. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. *Br J Nutr*. 1999;82:125-30.
96. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007;57(5):816-21. doi: 10.1002/art.22762
97. Pham NM, Yoshida D, Morita M, et al. The relation of coffee consumption to serum uric acid in Japanese men and women aged 49–76 years. *J Nutr Metab*. 2010. doi: 10.1155/2010/930757
98. Choi HK, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(4):922-7. doi: 10.3945/ajcn.2010.29565. Epub 2010 Aug 25.
99. Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):2049-55. doi: 10.1002/art.22712
100. Wu T, Willett WC, Hankinson SE, Giovannucci E. Caffeinated coffee, decaffeinated coffee, and caffeine in relation to plasma C-peptide levels, a marker of insulin secretion, in U.S. women. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1390-6. doi: 10.2337/diacare.28.6.1390
101. Van Dijk AE, Olthof MR, Meeuse JC, et al. Acute effects of decaffeinated coffee and the major coffee components chlorogenic acid and trigonelline on glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1023-5. doi: 10.2337/dc09-0207
102. Kiyohara C, Kono S, Honjo S, et al. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. *Brit J Nutr*. 1999;82(2):125-30.
103. Hsu YC, Lee PH, Lei CC, et al. Analgesic use, parents' clan, and coffee intake are three independent risk factors of chronic kidney disease in middle and elderly-aged population: a community-based study. *Ren Fail*. 2014;36(3):361-6.
104. Tong L. Chinese tea a culture history and drinking guide. 2nd ed. Beijing: China Intercontinental Press; 2010.
105. Henning SM, Niu Y, Liu Y, et al. Bioavailability and antioxidant effect of epigallocatechin gallate administered in purified form versus as green tea extract in healthy individuals. *J Nutr Biochem*. 2005;16(10):610-6. doi: 10.1016/j.jnutbio.2005.03.003
106. Teng GG, Tan CS, Santosa A, et al. Serum urate levels and consumption of common beverages and alcohol among Chinese in Singapore. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(9):1432-40. doi: 10.1002/acr.21999
107. Aucamp J, Gaspar A, Apostolides Z. Inhibition of xanthine oxidase by catechins from tea (*Camellia sinensis*). *Anticancer Res*. 1997;17(6D):4381-5.
108. Jatuworapruk K, Srichairatanakool S, Ounjaijean S, et al. Effects of green tea extract on serum uric acid and urate clearance in healthy individuals. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(6):310-3. doi: 10.1097/RHU.0000000000000148
109. Chen G, Tan ML, Li KK, et al. Green tea polyphenols decreases uric acid level through xanthine oxidase and renal urate transporters in hyperuricemic mice. *J Ethnopharmacol*. 2015;175:14-20. doi: 10.1016/j.jep.2015.08.043
110. Butt MS, Imran A, Sharif MK, et al. Black tea polyphenols: a mechanistic treatise. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(8):1002-11. doi: 10.1080/10408398.2011.623198
111. Bahorun T, Luximon-Ramma A, Gunness TK, et al. Black tea reduces uric acid and C-reactive protein levels in humans susceptible to cardiovascular diseases. *Toxicology*. 2010;278(1):68-74. doi: 10.1016/j.tox.2009.11.024
112. Sun CL, Yuan JM, Koh WP, Yu MC. Green tea, black tea and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Carcinogenesis*. 2006;27(7):1310-5. doi: 10.1093/carcin/bgi276
113. Juraschek SP, Gelber AC, Choi HK, et al. Effects of the Dietary Approaches To Stop Hypertension (DASH) Diet and Sodium Intake on Serum Uric Acid. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug 14. doi: 10.1002/art.39813 [Epub ahead of print].

Индукцированный инфликсимабом волчаночно-подобный синдром у больной ревматоидным артритом (описание случая): случайность или закономерность?

Муравьев Ю.В., Лебедева В.В., Аламаникина С.Ю.

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

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

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
muravyu@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
muravyu@mail.ru

Поступила 20.06.17

В статье описывается случай развития волчаночно-подобного синдрома, индуцированного инфликсимабом, у больной ревматоидным артритом, с обсуждением возможных причин возникновения такой патологии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; инфликсимаб; волчаночно-подобный синдром.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Лебедева ВВ, Аламаникина СЮ. Индуцированный инфликсимабом волчаночно-подобный синдром у больной ревматоидным артритом (описание случая): случайность или закономерность? Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):446-448.

INFLIXIMAB-INDUCED LUPUS-LIKE SYNDROME IN A FEMALE PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (A CASE REPORT): AN ACCIDENT OR REGULARITY? Muravyev Yu.V., Lebedeva V.V., Alamankina S.Yu.

The paper describes a case of infliximab-induced lupus-like syndrome in a female patient with rheumatoid arthritis and discusses the possible causes of this pathology.

Key words: rheumatoid arthritis; infliximab; lupus-like syndrome.

For reference: Muravyev YuV, Lebedeva VV, Alamankina SYu. Infliximab-induced lupus-like syndrome in a female patient with rheumatoid arthritis (a case report): An accident or regularity? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):446-448 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-446-448>

Ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) — это генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), применяющиеся для лечения ревматоидного артрита (РА), спондилоартритов и воспалительных заболеваний кишечника. Недавно было показано, что инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ), адалимумаб (АДА) и цертолизумаб пэгол являются причиной возникновения синдрома, который получил название «волчанка, индуцированная ингибиторами ФНО α » (ВИИФНО α). Это редкое состояние, имеющее сходные с системной красной волчанкой (СКВ) клинические проявления [1].

Приводим описание случая.

Обследована женщина 48 лет, в течение 7 лет страдающая серопозитивным РА, дебют заболевания с артрита суставов кистей. Последние 5 лет наблюдалась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, в качестве базисной терапии получала метотрексат подкожно до 25 мг/нед; была достигнута низкая активность заболевания. Два года назад отмечалось снижение эффективности метотрексата с постепенным нарастанием активности артрита. Назначен ИНФ в дозе 3 мг/кг массы тела внутривенно, который больная получала регулярно с хорошим лечебным эффектом до августа 2016 г. (около 2 лет). ИНФ был отменен за 2 мес до плановой операции. После оперативного лечения стандартные анализы крови перед выпиской были в пределах нормы. Спустя 2 дня после выписки заметила появление множе-

ственных геморрагических высыпаний, язвочек в ротовой полости, в связи с чем была госпитализирована по скорой помощи в гематологическое отделение. Отмечались выраженная тромбоцитопения до $10 \cdot 10^9/\text{л}$, высокий уровень антинуклеарного фактора (АНФ) — 1:1280, выявлены анти-тромбоцитарные антитела — 1:650. После внутривенных инфузий дексаметазона количество тромбоцитов увеличилось до $130 \cdot 10^9/\text{л}$, и больная была отпущена домой. Через 2 дня — рецидив тромбоцитопении с геморрагическим синдромом, повторная госпитализация в гематологическое отделение, где на регулярной основе был назначен метипред 20 мг/сут перорально. Консилиум специалистов-ревматологов пришел к заключению: учитывая связь повышения уровня АНФ до 1:1280 и аутоиммунной тромбоцитопении с длительным применением ИНФ, состояние больной можно расценить как волчаночно-подобный синдром на фоне терапии ИНФ; провоцирующим фактором явилось оперативное вмешательство. Учитывая, что на фоне приема метипреда постепенно развивались выраженные неблагоприятные реакции (кушингоид, психоэмоциональная лабильность и раздражительность), необходимо постепенное снижение дозы метипреда на фоне терапии ритуксимабом (РТМ) 500 мг дважды. Проведено две инфузии РТМ (с двухнедельным интервалом) по 500 мг внутривенно с премедикацией 100 мг соли-медрола. На фоне лечения отмечался выраженный лечебный эффект: увеличение числа тромбоцитов до $226 \cdot 10^9/\text{л}$, повышение уровня гемоглобина до 133 г/л, снижение титров АНФ до 1:160.

Появление в 1998 г. ингибиторов ФНО α открыло новую эру в лечении хронических болезней человека, включая РА, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит и болезнь Крона. В дальнейшем было установлено, что эти лекарственные препараты (ЛП) вызывают широкий спектр неблагоприятных реакций, включая образование аутоантител и развитие волчанки, индуцированной ЛП (ВИЛП) [2]. ВИЛП была впервые описана в 1945 г. как осложнение лечения сульфадиазином [3]. Формально диагностические критерии ВИЛП не разработаны, однако эта патология характеризуется более легким течением, нежели СКВ, и спонтанным излечением после отмены вызвавшего ее ЛП. При этом одни авторы используют для диагностики ВИЛП относительно широкие критерии, включающие не менее одного симптома, совместимого с СКВ; достаточный период применения; отсутствие СКВ в анамнезе; исчезновение симптомов после отмены подозреваемого ЛП [4]. Другие для подтверждения диагноза ВИЛП считают необходимым наличие антинуклеарных антител и антител к гистонам [5]. Более строгие определения требуют, чтобы больные, принимающие ЛП, способный индуцировать волчанку, соответствовали 4 из 11 диагностических критериев СКВ Американской коллегии ревматологов (ACR) [6, 7]. ГИБП, особенно ингибиторы ФНО α , — последний класс лекарственных препаратов, связанных с развитием волчаночно-подобного синдрома [8]. В настоящее время не совсем понятно, являются ли эти случаи проявлением типичной ВИЛП или представляют собой отдельный синдром — ВИИФНО α . В первые годы после применения ингибиторов ФНО α большинство случаев ВИИФНО α были связаны с ИНФ, которым лечились больные РА [9–11], псориатическим артритом или с болезнью Крона [12, 13]. ЭТЦ [14–20] и АДА [21, 22], появившиеся позже ИНФ, также индуцируют ВИИФНО α . Обследование всех французских центров, применяющих ингибиторы ФНО α для лечения ревматических заболеваний, выявило 22 больных с ВИИФНО α [23]. У 10 из них развилась изолированная кожная волчанка с антителами к двуспиральной ДНК (дсДНК), и у 12 была «полноценная» (full-blown) ВИЛП с наличием не менее 4 из 11 диагностических критериев СКВ [6, 7]. В целом случаи ВИИФНО α были обусловлены лечением ИНФ у 0,19% и ЭТЦ — у 0,18% больных. Большинство больных с полноценной ВИИФНО α имели лихорадку и другие системные признаки (75%). Другими симптомами СКВ были сыпь, артрит, гематологические нарушения, антинуклеарные антитела и антитела к дсДНК. Серозиты и миоцит наблюдались реже. Ни у одного больного не было нефрита. Сходные по характеру и частоте проявления ВИИФНО α отмечались в группе больных из США [11] и были сопоставимы с описанными ранее случаями ВИЛП [24]. Такие системные признаки, как недомогание, артралгии, миалгии и плеврит, были распространены при обоих заболеваниях, однако кожные симптомы чаще встречались при ВИИФНО α (72%), нежели при классической ВИЛП (9–27%). В группе больных из США имелись значительные различия между классической ВИЛП и ВИИФНО α по наличию аутоантител [11, 24]. Так, при классической ВИЛП часто определялись антинуклеарные антитела (>99%) и антитела к гистонам (>95%), а антитела к дсДНК встречались редко (<1%). При ВИИФНО α антитела к дсДНК наблюдались у 90% больных. Британский регистр биологических препаратов, включивший 11 394 боль-

ных, получавших ингибиторы ФНО α в течение 26 927 человеко-лет, и контрольную группу больных, получавших только базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [25], обнаружил новые случаи волчанки у 40 больных, получавших ингибиторы ФНО α , и только у одного пациента, получавшего БПВП. Хотя число наблюдений было небольшим, прослеживается четкая тенденция к нарастанию на фоне лечения ингибиторами ФНО α числа случаев волчанки с таким общим симптомом, как кожная сыпь, в то же время не сообщалось о люпус-нефрите и нейropsychиатрических симптомах. В этом исследовании авторы не разделяли больных с изолированной кожной волчанкой и полноценной ВИИФНО α . Вовлечение ЦНС и почек редко отмечается при классической ВИЛП, но наблюдалось соответственно у 3 и 7% пациентов в испанской группе больных с ВИИФНО α [24]. Поражение почек также наблюдалось у 9 больных с ВИИФНО α в американской группе [11].

Ранее в эксперименте было показано, что уменьшение содержания ФНО α у новозеландских черных мышей предрасполагает к развитию у животных тяжелой волчаночно-подобной аутоиммунной реакции [26, 27]. Введение рекомбинантного ФНО α замедляло развитие волчанки у этих мышей [28]. Полученные данные позволяют обсуждать несколько различных механизмов для объяснения развития волчаночно-подобного синдрома у больных, леченных ингибиторами ФНО α . Так, согласно гипотезе «цитокинового переключения», системная фармакологическая блокада ФНО α подавляет продукцию Th1-цитокинов, стимулируя таким образом продукцию Th2-цитокинов: интерлейкина 10 и интерферона α . Такие изменения в балансе цитокинов могут индуцировать продукцию аутоантител и развитие волчаночно-подобного синдрома [29, 30]. Согласно другой гипотезе, системное подавление ФНО α может взаимодействовать с апоптозом, нарушая очистку от обломков ядер [31, 32], способствуя продукции аутоантител к ДНК и другим ядерным антигенам [33]. Кроме того, индуцированный ФНО α апоптоз зрелых цитотоксических Т-клеток — важный механизм завершения иммунного ответа, обусловленного Т-лимфоцитами. Ингибиторы ФНО α могут взаимодействовать с этим процессом и способствовать образованию аутоантител к ядерным антигенам [34]. В то же время подавление цитотоксических клеток ингибиторами ФНО α может уменьшить образование аутоантител, продуцируемых В-клетками [35]. После начала лечения ингибиторами ФНО α в плазме больных РА появляются нуклеосомы, которые относятся к числу ядерных антигенов [36]. Такое повышение уровня нуклеосом в плазме может индуцировать образование аутоантител. Эта точка зрения подтверждается исследованиями, в которых показано, что появление антител к нуклеосомам коррелирует с наличием антинуклеарных антител в период применения ингибиторов ФНО α у больных РА [37].

Таким образом, индукция аутоантител закономерна для всех применяемых в настоящее время ингибиторов ФНО α , поэтому развитие ВИИФНО α хотя и наблюдается редко, но не является случайностью, что обосновывает целесообразность проведения соответствующего иммунологического скрининга до назначения и в период применения ингибиторов ФНО α . При подозрении на возникновение волчаночно-подобного синдрома необходимо незамедлительно отменить предположительно вызвавший его препарат.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Wetter DA, Davis MDP. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor alpha therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proc.* 2009 Nov;84(11):979-84. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60668-X
- Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:757-90. doi: 10.1016/j.bberh.2006.06.002
- Hoffman BJ. Sensitivity to sulfadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syph.* 1945;51:190-2. doi: 10.1001/archderm.1945.01510210032007
- Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:166-82. doi: 10.1196/annals.1422.019
- Vasoo S. Drug-induced lupus: an update. *Lupus.* 2006;15:757-61. doi: 10.1177/0961203306070000
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725. doi: 10.1002/art.1780400928
- Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:716-20. doi: 10.1093/rheumatology/kep080
- Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, et al. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2383-90. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2383::AID-ANR2>3.0.CO;2-D
- Favalli EG, Sinigaglia L, Varenna M, Arnoldi C. Drug-induced lupus following treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Lupus.* 2002;11:753-5. doi: 10.1191/0961203302lu236cr
- Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37:381-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.08.003
- Klapman JB, Ene-Stroscu D, Becker MA, Hanauer SB. A lupus-like syndrome associated with infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9:176-8. doi: 10.1097/00054725-200305000-00005
- Sarzi-Puttini P, Ardizzone S, Manzionna G, et al. Infliximab-induced lupus in Crohn's disease: a case report. *Dig Liver Dis.* 2003;35:814-7. doi: 10.1016/S1590-8658(03)00448-1
- Bleumink GS, ter Borg EJ, Ramselaar CG, Strickler BH. Etanercept-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2001;40:1317-9. doi: 10.1093/rheumatology/40.11.1317
- Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet.* 2002;359:579-80. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07714-0
- Carlson E, Rothfield N. Etanercept-induced lupus like syndrome in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1165-6. doi: 10.1002/art.11033
- Cairns AP, Duncan MK, Hinder AE, Taggart AJ. New onset systemic lupus erythematosus in a patient receiving etanercept for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:1031-2. doi: 10.1136/ard.61.11.1031
- Swale VJ, Perrett CM, Denton CP, et al. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:604-7. doi: 10.1046/j.1365-2230.2003.01411.x
- Kang M-J, Lee Y-H, Lee J. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus in a patient with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci.* 2006;21:946-9. doi: 10.3346/jkms.2006.21.5.946
- Haake H, Käneke J, Amann K, et al. Development of systemic lupus erythematosus with focal proliferative lupus nephritis during anti-TNF-alpha therapy for psoriatic arthritis. *Med Klin.* 2007;102:852-7. doi: 10.1007/s00063-007-1104-6
- Van Rijthoven AWAM, Bijlsma JWJ, Canninga-Van Dijk M, et al. Onset of systemic lupus erythematosus after conversion of infliximab to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis with a pre-existing anti-dsDNA antibody level. *Rheumatology.* 2006;45:1317-9. doi: 10.1093/rheumatology/kel227
- Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:889-94. doi: 10.1136/ard.2005.043166
- De Bant M, Sibilia J, Le Loet X, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a French survey. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R545-51. doi: 10.1186/ar1715
- Ramos-Casal M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. Analysis of 233 cases. *Medicine.* 2007;86:242-51. doi: 10.1097/MD.0b013e3181441a68
- Thornhill J, Watson KD, Lord PA, et al. Drug-induced lupus in patients with inflammatory arthritis treated with TNF blocking agents: results from the BSR Biologics Register. *BSR Abstracts.* 2008.
- Jacob CO, McDevitt HO. Tumour necrosis factor-alpha in urine autoimmune 'lupus' nephritis. *Nature.* 1988;331:356-8. doi: 10.1038/331356a0
- Kontoyiannis D, Kollias G. Accelerated autoimmunity and lupus nephritis in NZB mice with an engineered heterozygous deficiency in tumour necrosis factor. *Eur J Immunol.* 2000;30:2038-47. doi: 10.1002/1521-4141(200007)30:7<2038::AID-IMMU2038>3.0.CO;2-K
- Gordon C, Ranges GE, Greenspan JS, Wofsy D. Chronic therapy with recombinant tumour necrosis factor-alpha in autoimmune NZB/NZW F1 mice. *Clin Immunol Immunopathol.* 1989;52:421-34. doi: 10.1016/0090-1229(89)90157-8
- Singh VK, Mehrotra S, Agarwal SS. The paradigm of Th1 and Th2 cytokines: its relevance to autoimmunity and allergy. *Immunol Res.* 1999;20:147-61. doi: 10.1007/BF02786470
- Romagnani S. Th1/Th2 cells. *Inflamm Bowel Dis.* 1999;5:285-94. doi: 10.1097/00054725-199911000-00009
- Bickerstaff MC, Botto M, Hutchinson WL, et al. Serum amyloid P component controls chromatin degradation and prevents anti-nuclear autoimmunity. *Nat Med.* 1999;5:694-7. doi: 10.1038/9544
- Lorenz HM, Herrmann M, Winkler T, et al. Role of apoptosis in autoimmunity. *Apoptosis.* 2000;5:443-9. doi: 10.1023/A:1009692902805
- Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist K-G, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:403-7. doi: 10.1136/ard.2004.024182
- Zheng L, Fisher G, Miller R, et al. Induction of apoptosis in mature T cells by tumor necrosis factor. *Nature.* 1995;377:348-51. doi: 10.1038/377348a0
- Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2005;38:507-18. doi: 10.1080/08916930500285857
- D'Auria F, Rovere-Querini P, Giazzone M, et al. Accumulation of plasma nucleosomes upon treatment with anti-tumour necrosis factor- α antibodies. *J Intern Med.* 2004;255:409-18. doi: 10.1111/j.1365-2796.2003.01298.x
- Benucci M, Saviola G, Baiardi P, et al. Anti-nucleosome antibodies as prediction factor of development of autoantibodies during therapy with three different TNF blocking agents in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27:91-5. doi: 10.1007/s10067-007-0728-5

Информативно ли партнерское участие больных в фармакологическом надзоре?

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 06.02.17

Обсуждается целесообразность и возможность спонтанных сообщений больных о неблагоприятных реакциях на лекарственные препараты.

Ключевые слова: лекарственные препараты; неблагоприятные реакции на лекарственные препараты; фармакологический надзор; спонтанные сообщения.

Для ссылки: Муравьев Ю.В. Информативно ли партнерское участие больных в фармакологическом надзоре? Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):449-451.

IS THE PATIENT PARTNERSHIP INFORMATIVE IN PHARMACOVIGILANCE?

Muravyev Yu.V.

The paper discusses whether patients' spontaneous reporting on adverse drug reactions is appropriate and possible.

Key words: drugs; adverse drug reactions; pharmacovigilance; spontaneous reports.

For reference: Muravyev YuV. Is the patient partnership informative in pharmacovigilance? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):449-451 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-449-451>

Вред, причиняемый лекарственными препаратами (ЛП), — важная причина заболеваемости и смертности. Применение их всегда связано с риском развития неблагоприятных реакций (НР), степень выраженности которых и распространенность часто неизвестны, а нарастающее употребление ЛП делает эту проблему актуальной [1]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) считают, что НР на ЛП (adverse drug reaction) — это вредный и непреднамеренный ответ на ЛП, который наблюдается при назначении его в обычно применяемой дозе для профилактики, диагностики, лечения болезни или для изменения физиологической функции [2]. Спустя почти тридцать лет это определение было уточнено, и НР на ЛП считают поддающуюся оценке вредную и неприятную реакцию в результате применения ЛП, прогнозирующую опасность дальнейшего его употребления и обосновывающую профилактическое или специфическое лечение, снижение дозы или отмену препарата [3]. Среди наиболее распространенных причин смерти НР на ЛП занимают 4–6-е место и являются основанием 12% госпитализаций в развитых странах. Более 100 тыс. людей умирают ежегодно в результате развития НР, и более 2 млн испытывают серьезные последствия НР на ЛП в США [4]. НР — причина почти 200 тыс. смертей ежегодно в странах Европейского Союза [5]. Наиболее высокие показатели НР на ЛП были обнаружены у пожилых больных, получавших множество препаратов для лечения длительно протекающих болезней [6]. В среднем 15–20% госпитального бюджета тратится на лечение НР на ЛП [7].

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений, что НР — общемировая проблема, касающаяся всех ЛП и их потреби-

телей, причина значительной инвалидизации и смертности и, возможно, экономического истощения систем здравоохранения [8, 9]. Обусловленные ЛП проблемы позволяет решать система фармакологического надзора, включающую научную и практическую деятельность, связанную с их мониторингом, определением, оценкой, пониманием и предупреждением [10]. Главная цель системы спонтанных сообщений, основного метода фармакологического надзора, — своевременное определение неизвестных НР на ЛП или выявление соответствующих сигналов [11]. ВОЗ участвует в фармакологическом надзоре более полувека, используя систему спонтанных сообщений, называемую также системой «раннего предупреждения» [12]. Контроль безопасности ЛП традиционно осуществляется путем пассивного наблюдения, т. е. сбора спонтанных (добровольных) сообщений о лекарственных НР [13]. Спонтанные сообщения о НР — один из наиболее универсальных методов фармакологического надзора, имеющий очень важные преимущества по сравнению с другими методами, поскольку он, с одной стороны, охватывает не только всю популяцию, но и все применяемые ЛП в течение их «коммерческой жизни» [14], а с другой — обеспечивает наибольший объем информации с относительно низкими затратами [15]. В прошлом, на ранних этапах наблюдения и контроля (мониторинга) НР на ЛП, только врачам и стоматологам разрешалось представлять сообщения о НР для баз данных здравоохранения [10]. С 1995 г. и производителям лекарственных препаратов во всем мире было дано поручение сообщать о НР. Позже всем работникам здравоохранения и даже больным разрешили сообщать о НР на ЛП — в расчете на то, что это увеличит

их объем и улучшит качество [10]. Система спонтанных сообщений не лишена недостатков, наиболее важный из которых — недосообщения [16, 17]. Недосообщения уменьшают чувствительность метода, поскольку недооценивается частота и, как следствие, вред возникших НР [18]. Это существенно замедляет определение и идентификацию проблем безопасности ЛП и затрудняет работу органов здравоохранения. При увеличении объема доступной информации о НР на ЛП от потребителей возможны снижение частоты недосообщений и идентификация новых рисков [19]. Частыми причинами недосообщений, создающих серьезные препятствия фармакологическому надзору [20], являются: благодушие, т. е. мнение, что очень серьезные НР на ЛП уже описаны; неуверенность в себе, поскольку бытует убеждение, что почти невозможно установить, действительно ли применяемый ЛП связан с развитием определенной НР; робость, т. е. предположение, что сообщать о НР следует только в том случае, если имеется абсолютная уверенность в ее связи с конкретным ЛП; равнодушие, т. е. убеждение, что тот единственный случай НР, который может заметить отдельный врач, не обогатит медицинские знания в целом; заблуждение, т. е. мнение, что обязательно следует сообщать только о серьезных или неожиданных НР на ЛП. Отсутствие времени для заполнения формы сообщения также относится к факторам, обуславливающим недосообщения [14]. Накапливаются данные, показывающие важность и распространенность недосообщений о лекарственных НР [16]. Так, пятилетнее исследование, фокусирующееся на серьезных или потенциально фатальных НР на ЛП, выявило 86% недосообщений [21]. В специальном обзоре, охватившем 37 исследований, показано, что средний показатель недосообщений составил 94% [16].

Возможность широкой общественности напрямую предоставлять органам здравоохранения так называемые сообщения потребителей является альтернативным способом увеличить число сообщений о НР на ЛП. Иногда их называют прямыми сообщениями больных. Преимущество применения термина «сообщение потребителей» заключается в разъяснении, что он указывает на прямое сообщение от пострадавших и что это действительно исходный материал потребителя. В этом плане спонтанные сообщения больных могут быть существенным дополнением, позволяющим улучшить фармакологический надзор. Долгое время было мало данных о роли спонтанных сообщений больных и их влиянии на фармакологический надзор [22]. У экспертов возникало много противоречивых мнений относительно полезности и эффективности внесения сообщений больных о НР на ЛП в рекомендации и протоколы по фармакологическому надзору [23, 24]. Некоторые исследователи полагали, что сообщения больных о НР вредны для осуществления фармакологического надзора, в то же время другие авторы полностью поддерживали это начинание и соглашались, что прямое сообщение больных о НР на ЛП необходимо для улучшения фармакологического надзора, поскольку больные, будучи непосредственными потребителями ЛП, на собственном опыте узнают о НР [10, 25, 26]. Еще не так давно лишь единичные страны признавали важными для деятельности фармакологического надзора представленные больными сообщения о НР на ЛП [27]. Поэтому только несколько стран разрешили больным сообщать о НР: Швеция (с 1978 г.), Австралия, Канада, Дания и Голландия (с 2003 г.), Великобритания (с 2005 г.) [25]. В единичных исследованиях показано,

что прямые сообщения больных были сопоставимы с сообщениями работников здравоохранения и спонтанные сообщения больных о серьезных НР оказались полезными для своевременного определения опасности применения ЛП [10, 25]. Свои сообщения больные представляли с такой детализацией, которая просто невозможна в сообщениях медицинских работников [22]. Больные, описывая НР на ЛП, часто отличались от работников здравоохранения в части понимания риска, связанного с применением ЛП [28]. Среди работников здравоохранения антикоагулянты и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) рассматриваются как наиболее опасные ЛП, вызывающие НР, в то время как больные не считают НПВП наиболее опасными и полагают, что аспирин наименее опасен [29].

Новый европейский закон о фармакологическом надзоре (Директива 2010/84/EU), вступивший в силу в конце 2012 г., обосновал важность прямого сообщения потребителей о НР на ЛП. Этим законом на первое место выдвинута рекомендация предпринять все соответствующие меры для стимулирования больных к сообщению в национальные органы здравоохранения о подозреваемых НР на ЛП [30]. Таким образом, европейский закон учредил новую деятельность фармаконадзора и предложил изменения, которые должны повысить безопасность ЛП в Европе. Фармаконадзор, основанный ранее на спонтанных сообщениях работников здравоохранения, теперь дополнительно учитывает спонтанные сообщения больных. Законодательная деятельность Европейского медицинского агентства (ЕМА) должна быть улучшена в результате стандартизации электронных форм сообщения о подозреваемых НР на ЛП как для работников здравоохранения, так и для больных. Эффект прямых заявлений (сообщения «из первых рук») был отмечен на международной медицинской конференции по сообщениям потребителей в 2000 г., где подчеркивалось, что партнерское участие больных приведет к расширению базы знаний о безопасности ЛП и позволит раньше выявлять НР [31, 32]. Вклад больных Европейского Союза в общее число сообщений еще относительно невелик в процентном отношении, однако увеличивается число стран, одобряющих такие сообщения, разрабатываются рекомендации для систем сообщения больных. В ряде исследований показана возможная польза сообщений больных для выявления сигналов о НР [24, 33]. Сигналом считается сообщенная информация о возможной причинной связи между ЛП и НР, ранее неизвестной или недостаточно подтвержденной документами. Доля сообщений больных в публикациях разных стран колеблется от 7 до 15% от общего числа сообщений [25]. Однако этот вид прямых сообщений еще вызывает некоторое беспокойство, поскольку, с одной стороны, отсутствует возможность медицинского подтверждения, что препятствует анализу причинно-следственной связи между ЛП и НР, а с другой — на сообщения потребителей могут влиять средства массовой информации, способствуя их большей, по сравнению с медицинскими работниками, селективности, что также затрудняет проведение анализа, и наконец, они могут вызвать «помехи» и как следствие — ухудшение системы надзора [25, 31]. Тем не менее в течение более чем 15 предшествовавших лет накапливались данные о том, что сообщения больных о симптоматических НР на ЛП возможны и информативны [34, 35]. Недавно опубликованы результаты достойной похвалы работы, в которой описан

статус сообщений больных о НР на ЛП в разных странах на пяти континентах [36]. Это исследование продемонстрировало важную роль таких сообщений больных и их вклад в обнаружение сигналов, существенно дополняющих сообщения работников здравоохранения.

Таким образом, польза информативности вклада больных в мониторинг безопасности ЛП в настоящее время установлена и они заслуживают доверия.

ЛИТЕРАТУРА

- Wooten JM. Adverse drug reactions: part I. *South Med J*. 2010;103(10):1025-8. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181f0c866
- WHO Technical Report. 1972;498.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet*. 2000;356:1255-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-5. doi: 10.1001/jama.279.15.1200
- Watson R. New EU drug safety committee ends national reporting of drug reactions. *BMJ*. 2012;345:e4690. doi: 10.1136/bmj.e4690
- Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1017-25. doi: 10.1345/aph.1L037
- Bordet R, Gautier S, Le Louet H, et al. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;56(12):935-41. doi: 10.1007/s002280000260
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995;274(1):29-34. doi: 10.1001/jama.1995.03530010043033
- Oshikoya KA, Awobusuyi JO. Perceptions of doctors to adverse drug reaction reporting in a teaching hospital in Lagos, Nigeria. *BMC Clin Pharmacol*. 2009;9:14. doi: 10.1186/1472-6904-9-14
- Aagaard L, Nielsen LH, Hansen EH. Consumer reporting of adverse drug reactions: a retrospective analysis of the Danish adverse drug reaction database from 2004 to 2006. *Drug Saf*. 2009;32(11):1067-74. doi: 10.2165/11316680-000000000-00000
- Van Puijenbroek E, Diemont W, van Grootheest K. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Drug Saf*. 2003;26(5):293-301. doi: 10.2165/00002018-200326050-00001
- Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ*. 2004;329(7456):44-7. doi: 10.1136/bmj.329.7456.44
- Sharrar RG, Dieck GS. Monitoring product safety in the postmarketing environment. *Ther Adv Drug Saf*. 2013;4(5):211-9. doi: 10.1177/2042098613490780
- Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero J. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting. *Drug Saf*. 2006;29(4):331-40. doi: 10.2165/00002018-200629040-00004
- Olsson S. The role of the WHO programme on International Drug Monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Saf*. 1998;19:1-10. doi: 10.2165/00002018-199819010-00001
- Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29:385-96. doi: 10.2165/00002018-200629050-00003
- Biagi C, Montanaro N, Buccellato E, et al. Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region). *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(2):237-44. doi: 10.1007/s00228-012-1321-7
- Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Begaud B, et al. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54:483-8. doi: 10.1007/s002280050498
- Meyboom RH, Egberts AC, Gribnau FW, Hekster YA. Pharmacovigilance in perspective. *Drug Safety*. 1999;21(6):429-47. doi: 10.2165/00002018-199921060-00001
- Inman WH. Attitudes to adverse drug reaction reporting. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;41:434-5.
- Backstrom M, Mjorndal T, Dahlqvist R. Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13:483-7. doi: 10.1002/pds.962
- Herxheimer A, Crombag R, Alves TL. Patients reported adverse drug reactions: what's happening in Europe. *Assist Infirm Ric*. 2011;30(1):42-7.
- Mitchell AS, Henry DA, Sanson-Fisher R, O'Connell DL. Patients as a direct source of information on adverse drug reactions. *BMJ (Clinical research ed)*. 1988;297(6653):891-3. doi: 10.1136/bmj.297.6653.891
- Hazell L, Cornelius V, Hannaford P, et al. How do patients contribute to signal detection? A retrospective analysis of spontaneous reporting of adverse drug reactions in the UK's Yellow Card Scheme. *Drug Saf*. 2013;36(3):199-206. doi: 10.1007/s40264-013-0021-2
- Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;63:148-56. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02746.x
- Van Grootheest K, de Graafde L, de Jong-van den Berg LT. Consumer adverse drug reaction reporting: a new step in pharmacovigilance? *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 2003;26(4):211-7. doi: 10.2165/00002018-200326040-00001
- Aagaard L, Hansen EH. Consumers' reports of suspected adverse drug reactions volunteered to a consumer magazine. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(3):317-8. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03584.x
- Aronson J. Risk perception in drug therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(2):135-7. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02739_1.x
- Bongard V, Menard-Tache S, Bagheri H, et al. Perception of the risk of adverse drug reactions: differences between health professionals and non health professionals. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(4):433-06. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01674.x
- Matos C, van Hunsel F, Joaquim J. Are consumers ready to take part in the Pharmacovigilance System? — a Portuguese preliminary study concerning ADR reporting. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):883-90. doi: 10.1007/s00228-015-1867-2
- World Health Organization website. <http://apps.who.int/mediacinedocs/fr/d/Jh1465e/4.html>. Accessed 20 Sept 2013.
- Egberts TC, Smulders M, de Koning FH, et al. Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. *BMJ*. 1996;313(7056):530-1. doi: 10.1136/bmj.313.7056.530
- Van Hunsel F, Talsma A, van Puijenbroek E, et al. The proportion of patient reports of suspected ADRs to signal detection in the Netherlands: case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(3):286-91. doi: 10.1002/pds.2092
- Van Hunsel F, Passier A, van Grootheest AC. Comparing patients' and healthcare professionals' ADR reports after media attention: the broadcast of a Dutch television programme about the benefits and risks of statins as an example. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(5):558-64. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03400.x
- Inch J, Watson MC, Anakwe-Umeh S. Patient versus healthcare professional spontaneous adverse drug reaction reporting: a systematic review. *Drug Saf*. 2012;35(10):807-18. doi: 10.1007/BF03261977
- Margraff F, Bertram D. Adverse drug reaction reporting by patients: an overview of fifty countries. *Drug Saf*. 2014 Jun;37(6):409-19. doi: 10.1007/s40264-014-0162-y

Проект национальных клинических рекомендаций (основные положения). Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов По результатам совещания группы экспертов, Москва, 01.04.2017

Контакты: Андрей
Евгеньевич Каратеев;
aekarateev@rambler.ru

Contact:
Andrei Karateev;
aekarateev@rambler.ru

Поступила 27.06.17

Для ссылки: Проект национальных клинических рекомендаций (основные положения). Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):452-456.

**DRAFT NATIONAL CLINICAL GUIDELINES (GENERAL PROVISIONS)
RATIONAL USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS
According to the results of the expert group meeting, Moscow, 01.04.2017**

For reference: Draft national clinical guidelines (general provisions). Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):452-456 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-452-456>

Участники совещания:

Академик Насонов Евгений Львович — президент Ассоциации ревматологов России, главный внештатный специалист ревматолог Минздрава России, докт. мед. наук, профессор

Академик Ивашкин Владимир Трофимович — заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», главный внештатный специалист гастроэнтеролог Минздрава России, президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, докт. мед. наук, профессор

Академик Яхно Николай Николаевич — профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета, директор научно-образовательного клинического центра неврологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», президент Российского общества по изучению боли, докт. мед. наук, профессор

Академик Мартынов Анатолий Иванович — заведующий кафедрой внутренних болезней №1 лечебного факультета с курсом эхокардиографии ФПО ФГБОУ ВО «Московский Государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, докт. мед. наук, профессор

Арутюнов Григорий Павлович — заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики ГБОУ ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», главный вне-

штатный специалист терапевт Департамента здравоохранения г. Москвы, докт. мед. наук, член-корреспондент РАН, профессор

Каратеев Андрей Евгеньевич — заведующий лабораторией гастроэнтерологических проблем у пациентов с ревматическими заболеваниями ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», докт. мед. наук

Алексеева Людмила Ивановна — заведующая отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», докт. мед. наук, профессор

Чичасова Наталья Владимировна — профессор кафедры ревматологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», докт. мед. наук

Евсеев Максим Александрович — научный руководитель по хирургии ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента РФ (Волынская), докт. мед. наук, профессор

Кукушкин Михаил Львович — руководитель лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии РАН, ответственный секретарь Российского общества по изучению боли, докт. мед. наук, профессор

Лила Александр Михайлович — проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», докт. мед. наук, профессор

Ребров Андрей Петрович — заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», докт. мед. наук, профессор

Новикова Диана Сергеевна — заведующая лабораторией ревмокардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», докт. мед. наук

Копенкин Сергей Семенович — доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ГБОУ ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», канд. мед. наук

Абузарова Гузель Рафаиловна — руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным Московского научно-исследовательского онкологического института

им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, докт. мед. наук

Скоробогатых Кирилл Владимирович — генеральный директор Университетской клиники головной боли, канд. мед. наук

Лапина Татьяна Львовна — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», канд. мед. наук

Попкова Татьяна Валентиновна — руководитель лаборатории системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», докт. мед. наук

Боль — основное, наиболее тягостное проявление острых заболеваний и травм, а также хронических болезней человека. Разработка методов эффективного контроля боли объединяет усилия представителей многих медицинских специальностей. Принципиальное значение имеют четкое понимание целей противоболевой терапии и единый патогенетический подход, основанный на использовании фармакологических и нефармакологических средств с различным механизмом действия.

Основным средством лечения острой и хронической боли являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Их отличают ясный механизм действия, доказанная эффективность, удобство применения и доступность. При некоторых хронических ревматических заболеваниях НПВП играют роль важного патогенетического средства, не только устраняющего симптомы, но и влияющего на прогрессирование болезни.

К сожалению, НПВП могут вызывать широкий спектр неблагоприятных реакций (НР), представляющих серьезную угрозу здоровью и жизни пациентов. Поэтому применение НПВП обязательно должно включать методы эффективной профилактики лекарственных осложнений.

В начале 2015 г. был представлен проект рекомендаций по рациональному использованию НПВП, включающий алгоритм выбора лекарства с учетом наличия факторов риска НР со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Однако за последние два года появились новые данные, касающиеся эффективности и безопасности НПВП, требующие пересмотра и дополнения отдельных положений предыдущей версии рекомендаций. Прежде всего, это касается представлений о сердечно-сосудистых осложнениях НПВП.

Результаты совещания

После обсуждения экспертами на основании анализа данных клинических и эпидемиологических исследований, рекомендаций российских и международных врачебных сообществ, а также опыта практической работы был принят ряд положений, касающихся рационального применения НПВП. При разработке этих положений определялись уровни доказательности, приведенные в табл. 1.

Представленные ниже положения будут использоваться в качестве основы для формирования национальных

рекомендаций по рациональному применению НПВП в клинической практике, включающие все необходимые пояснения, литературные источники (данные основных клинических и эпидемиологических исследований), а также полную библиографию.

Основные положения, характеризующие эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов

1. Все НПВП в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) при длительном применении имеют равный обезболивающий потенциал (1a).

2. Эффективность НПВП в целом зависит от дозы. Использование более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие (1b).

Таблица 1 Уровни доказательности

Градация рекомендаций	Уровень доказательности	Источник
А	1	1a Систематические обзоры РКИ, выполненных на высоком методическом уровне и с включением однородных групп пациентов
		1b Отдельные РКИ, результаты которых имеют узкий доверительный интервал
		1c Отдельные РКИ, результаты которых имеют риск расхождения
В	2	2a Систематические обзоры когортных исследований
		2b Отдельные когортные исследования, включающие исследования невысокого методического уровня
		2c Неконтролируемые когортные исследования
	3	3a Систематический обзор однотипных популяционных исследований случай-контроль
		3b Отдельные исследования случай-контроль
С	4	Серии наблюдений или отдельные когортные/популяционные исследования невысокого методического уровня
В	5	Мнение экспертов или лабораторные данные

Примечание. РКИ — рандомизированные контролируемые исследования.

3. Использование инъекционных форм НПВП (в/в и в/м введение), а также быстрорастворимых препаратов для приема внутрь может иметь преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта в сравнении с пероральным приемом стандартных препаратов (1b). В то же время нет однозначных данных о том, что применение НПВП в виде инъекций или быстрорастворимых форм для приема внутрь имеет преимущество перед пероральными формами по выраженности обезболивающего и противовоспалительного действия при проведении лечения более 1 дня (1b).

4. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах более эффективны, чем максимальная терапевтическая доза парацетамола 4 г/сут (1a).

5. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах при лечении хронической боли не уступают по эффективности «мягким» опиоидным препаратам, таким как трамадол (1a).

6. Использование НПВП в периоперационном периоде и в качестве дополнительного средства для контроля боли у онкологических больных позволяет повысить эффективность обезболивания, снизить потребность в наркотических анальгетиках и частоту НР, связанных с опиоидами (1a).

7. При остеоартрите длительное непрерывное использование НПВП обеспечивает лучший контроль симптомов, чем прием НПВП в режиме «по требованию» (1b).

8. Длительный прием НПВП при остеоартрите и подагрическом артрите в ряде случаев способен уменьшить частоту рецидивов болезни (1b).

9. Длительное применение НПВП способно замедлить прогрессирование поражения позвоночника при спондилоартритах и должно рассматриваться как патогенетическая терапия этой группы ревматических заболеваний (1a).

10. Локальные формы НПВП обладают доказанной обезболивающей и противовоспалительной эффективностью при лечении остеоартрита (1a).

Основные положения, касающиеся неблагоприятных реакций, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (табл. 2)

1. Все НПВП могут вызывать НР со стороны ЖКТ: диспепсию (боль и дискомфорт в эпигастриальной области), язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, железодефицитную анемию (ЖДА), в том числе вследствие поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника.

2. Все НПВП могут вызывать НР со стороны ССС: дестабилизацию артериальной гипертензии (АГ) и сердечной недостаточности, развитие мерцательной аритмии, повышают риск сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) и сердечно-сосудистой смертности.

3. Все НПВП могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии заболеваний последних), а в ряде случаев вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции.

4. НПВП могут повышать риск кровотечений при хирургических вмешательствах и травматичных медицинских манипуляциях.

5. НПВП могут вызывать гематологические осложнения, кожные аллергические реакции и бронхоспазм.

6. Риск развития НР со стороны ЖКТ и ССС существенно различается при использовании различных НПВП (1a).

Основные положения, касающиеся профилактики осложнений, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

1. Основной метод профилактики — учет ФР, их коррекция (при возможности) и назначение НПВП с более благоприятным профилем сердечно-сосудистой безопасности (B).

Таблица 2 Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений

Риск осложнений со стороны ЖКТ			Риск сердечно-сосудистых осложнений	
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечениями или перфорацией) Желудочно-кишечное кровотечение или перфорация в анамнезе Прием низких доз аспирина для профилактики атеротромбоза или иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов	Очень высокий	Установленный диагноз заболевания ССС (ИМ, ОКС, реваскуляризация коронарных и других артерий, ОНМК/ТИА, клинически выраженная ИБС, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, ХСН) Документально подтвержденный значимый субклинический атеросклероз сонных и коронарных артерий Осложненный СД (с повреждением органов мишеней или другими ФР) ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²) SCORE ≥10%	
		Высокий	Значимо повышенные ФР (ОХС ≥8 ммоль/л, или ЛПНП >6 ммоль/л, или АД ≥180/100 мм рт. ст.) ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м ²) СД без поражения органов-мишеней (за исключением молодых пациентов с СД 1-го типа без ФР) 5 ≤ SCORE <10%	
Умеренный	Пожилые возраст (>65 лет), диспепсия, курение, прием ГК, инфицированность <i>Helicobacter pylori</i>	Умеренный	1 ≤ SCORE <5%	
Низкий	Отсутствие ФР	Низкий	SCORE <1%	

Примечание. ГК – глюкокортикоиды, ИМ – инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФР – фактор риска, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, АД – артериальное давление.

2. Дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ является назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) (А).

3. Дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, а также тонкой и толстой кишки может быть назначение гастропротектора ребамипида (В).

4. Не следует назначать низкие дозы аспирина или другие антитромботические/антикоагулянтные средства для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приемом НПВП, пациентам, не имеющим для этого определенных показаний (В).

5. Не существует эффективных медикаментозных методов нефро- и гепатопротекции для снижения риска НПВП-ассоциированных осложнений.

Основные положения, характеризующие безопасность отдельных нестероидных противовоспалительных препаратов (данные рандомизированных контролируемых исследований и соответствующего метаанализа)

1. Целекоксиб имеет наименьший риск развития желудочно-кишечных кровотечений, язв, диспепсии и ЖДА, в том числе у больных с ФР (1а).

2. Эторикоксиб реже вызывает диспепсию и бессимптомные язвы, но не желудочно-кишечные кровотечения, в том числе из дистальных отделов ЖКТ, в сравнении с неселективными НПВП (1а).

3. Ацеклофенак, мелоксикам и нимесулид реже вызывают диспепсию (1а) и бессимптомные язвы, чем неселективные НПВП (2с). Риск развития желудочно-кишечных кровотечений при использовании ацеклофенака, мелоксикама и нимесулида может быть ниже, чем при использовании других неселективных НПВП (2а).

4. Осложнения со стороны ССС при использовании НПВП следует рассматривать как свойственные всем препаратам данной лекарственной группы, риск развития которых зависит от индивидуальных особенностей препарата и используемой дозы, но не от селективности в отношении циклооксигеназы-2 (1а).

5. Напроксен и целекоксиб в меньшей степени способствуют дестабилизации АГ и сердечной недостаточности (1а).

6. Использование напроксена не ассоциируется со значимым повышением риска сердечно-сосудистой смертности (2а).

Алгоритм назначения НПВП в зависимости от риска осложнений со стороны ЖКТ и ССС приведен в табл. 3.

Рекомендации по контролю нежелательных реакций при длительном применении нестероидных противовоспалительных препаратов

Планируя длительное применение НПВП, следует провести тщательное обследование пациента для выявления коморбидной патологии, а также рассмотреть возможность дополнительной коррекции имеющихся ФР.

1. Для снижения риска НР со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов, нуждающихся в приеме НПВП, целесообразны диагностика инфекции *H. pylori* и решение вопроса о проведении курса антихеликобактерной терапии. Тестирование на *H. pylori* и проведение курса антихеликобактерной терапии в случае выявления инфекции показаны всем больным, имевшим в анамнезе язвы или эрозии желудка и/или ДПК. Тестирование на *H. pylori* и проведение курса антихеликобактерной терапии в случае выявления инфекции также показаны больным, нуждающимся в длительном приеме ИПП, во избежание миграции *H. pylori* и развития хронического активного гастрита тела желудка.

2. Для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений рекомендуются:

- соблюдение здорового образа жизни (здоровое питание, регулярная физическая активность);
- отказ от курения;
- контроль массы тела, ее снижение при исходном повышении индекса массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$;
- диагностика АГ и дислипидемии, их медикаментозная коррекция для достижения целевого уровня АД (для большинства больных $<140/90 \text{ мм рт. ст.}$, у больных СД $<140/85 \text{ мм рт. ст.}$) и целевого уровня ХС ЛПНП (риск сердечно-сосудистых осложнений: низкий/умеренный – ХС ЛПНП $>3,0 \text{ ммоль/л}$, высокий сердечно-сосудистый риск – ХС ЛПНП $>2,6 \text{ ммоль/л}$, очень высокий – ХС ЛПНП $>1,8 \text{ ммоль/л}$).

Следует принимать во внимание, что прием НПВП может снижать гипотензивный эффект бета-адреноблокаторов (БАБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), но не блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК).

При выявлении повышенного сердечно-сосудистого риска (SCORE $>5\%$) или диагностированного заболевания ССС показана консультация кардиолога, в том числе для решения вопроса о необходимом объеме обследования: дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, определение же-

Таблица 3 Алгоритм назначения НПВП (с изменениями, 2017 г.)

Риск осложнений		ССС		
		низкий	умеренный и высокий	очень высокий*
ЖКТ	низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим сердечно-сосудистым риском: напроксен, целекоксиб, низкие дозы ибупрофена ($<1200 \text{ мг/сут}$)	По возможности избегать
	умеренный	Неселективные НПВП + ИПП, селективные НПВП	Целекоксиб* или напроксен* + ИПП	назначения
	высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП	Целекоксиб* + ИПП	любых НПВП**

Примечание. *Рекомендуемая доза для длительного применения для целекоксиба 200 мг/сут, напроксена – 500 мг/сут. **Дополнение: возможность назначения НПВП у лиц с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений следует обсуждать лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза от применения НПВП превышает вероятный вред, связанный с риском развития осложнений со стороны ССС. Решение вопроса о таком назначении лечащий врач принимает при обязательном согласовании с пациентом. НПВП у больных с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений следует применять в минимальной эффективной дозе кратковременным курсом, достаточным для достижения требуемого клинического эффекта. В настоящее время препаратом выбора в этой ситуации следует считать напроксен.

сткости сосудистой стенки, эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ-ЭКГ), суточное мониторирование АД (СМАД), нагрузочные тесты, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца и сосудов, коронароангиография, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, исследование уровня биомаркера ХСН – NT-proBNP, натрийуретического гормона (В-типа) N-концевого пропептида. Вопросы дальнейшего ведения пациентов с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском, нуждающихся в регулярном приеме НПВП, должны быть согласованы с кардиологом.

Сочетание НПВП с аспирином или/и клопидогрелем ассоциируется с повышением риска осложнений со стороны ЖКТ. Кроме того, при одновременном приеме ибупрофена, напроксена и низких доз аспирина возможно снижение антиагрегантного эффекта последнего. При необходимости назначения комбинации НПВП и антиагрегантов целесообразно их назначение за 2 ч до приема НПВП. Следует по возможности минимизировать дозу и длительность приема НПВП в случае проведения двойной антиагрегантной терапии. Если пациенты принимают пероральные антикоагулянты, предпочтительнее назначение целексина, так как неселективные НПВП ассоциируются с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений.

3. Для снижения риска нефротоксических осложнений рекомендуется:

- тщательный контроль АД при наличии АГ. Следует с осторожностью назначать иАПФ/БРА в комбинации с мочегонными из-за повышения риска нефротоксических реакций на фоне приема НПВП;
- тщательный контроль гликемии при наличии СД 2-го типа;
- ограничение приема поваренной соли;
- недопущение развития гиповолемии: регулярный прием не менее 2 л жидкости, особенно в жаркие дни;
- регулярный контроль СКФ на фоне приема НПВП: расчетные методы по уровню креатинина СКД-ЕРІ, Кокрофта–Голта (не следует использовать у пациентов с отеками, связанными с задержкой жидкости, а также у лиц с ожирением из-за неточной оценки функции почек), проба Реберга–Тареева;
- у больных с СКФ <60 мл/мин следует избегать регулярного применения высоких доз НПВП и использования НПВП с длительным периодом полувыведения.

Суммарно рекомендации по контролю НР представлены в табл. 4.

Таблица 4 Контроль НР при длительном использовании НПВП

НР	Диагностика		Мероприятия по снижению риска
	методы диагностики	кратность	
НПВП-гастропатия	ЭГДС Оценка жалоб, признаки желудочно-кишечного кровотечения (стул черного цвета, рвота «кофейной гущей», тахикардия, гипотензия и др.)	Каждые 12 мес или по показаниям Каждый визит (не реже 1 раза в 3 мес)	Профилактический прием ИПП, эрадикация <i>H. pylori</i>
НПВП-энтеропатия	Уровень гемоглобина Капсульная эндоскопия	Каждые 3 мес По показаниям	Профилактический прием ребампида
Сердечно-сосудистые	Оценка жалоб, измерение АД СМАД, ЭКГ СМАД, ЭхоКГ, нагрузочные тесты, NT-proBNP	Через 2–4 нед после начала приема НПВП, затем не реже 1 раза в 3 мес При наличии АГ: перед назначением НПВП, через 2–4 нед после начала приема НПВП, затем каждые 6 мес или по показаниям При наличии высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска до назначения НПВП, затем по показаниям	Рациональный подбор кардиопротективной терапии (гипотензивной, гиполипидемической, улучшающей сократительную функцию сердца, антиагрегантной/антикоагулянтной)
НПВП-нефропатия	СКФ Микроальбуминурия (А2), суточная протеинурия, общий анализ мочи, УЗИ, УЗДГ почечных артерий, КТ почек	Перед назначением НПВП, через 2–4 нед после начала приема НПВП, затем каждый месяц, кратный цифре, полученной при делении значения СКФ на 10* При подозрении на наличие патологии почек, по показаниям в режиме динамического наблюдения в период приема НПВП	Тщательный контроль АГ, гликемии (при наличии СД 2-го типа)

Примечание. * Например, при СКФ = 60 мл/мин/1,73 м² определение СКФ не реже чем 1 раз в 6 мес. ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия, УЗДГ – ультразвуковая доплерография.

Резолюция совещания экспертов по теме: «Вопросы повышения доступности инновационных методов лечения для пациентов со спондилоартритами»

Насонов Е.Л.¹, Мазуров В.И.², Лиля А.М.², Эрдес Ш.Ф.¹, Каратеев Д.Е.¹,
Верткин А.Л.³, Зырянов С.К.⁴, Дубиков А.И.⁵, Фролов М.Ю.⁶, Обухова О.В.⁷

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;
⁴ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;
⁵КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница № 2», Владивосток, Россия;
⁶400131 Волгоград, площадь Павших борцов, 1; ⁷ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
³127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;
⁴117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;
⁵690105 Владивосток, ул. Русская, 57;
⁶ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волго-

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Лила АМ и др. Резолюция совещания экспертов по теме: «Вопросы повышения доступности инновационных методов лечения для пациентов со спондилоартритами». Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):457–459.

RESOLUTION OF THE EXPERT MEETING ON INCREASING THE AVAILABILITY OF INNOVATIVE TREATMENTS FOR PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS

Nasonov E.L.¹, Mazurov V.I.², Lila A.M.², Erdes Sh.F.¹, Karateev D.E.¹,
Vertkin A.L.³, Zyranov S.K.⁴, Dubikov A.I.⁵, Frolov M.Yu.⁶, Obukhova O.V.⁷

For reference: Nasonov EL, Mazurov VI, Lila AM, et al. Resolution of the Expert Meeting on Increasing the Availability of Innovative Treatments for Patients with Spondyloarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):457–459 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-457-459>

6 июля 2017 г. в Москве состоялось междисциплинарное совещание экспертов, посвященное вопросам доступности новых методов лечения пациентов, больных анкилозирующим спондилитом (АС). В нем приняли участие ведущие ревматологии, клинические фармакологи и организаторы здравоохранения России. Мероприятие было посвящено вопросам совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с АС.

Совещание включило обсуждение следующих вопросов:

1. Эффективность и безопасность нового класса препаратов — ингибиторов интерлейкина 17 (ИЛ17) — при спондилоартритах (СпА).
2. Маршрутизация пациентов со СпА и проблемы поздней диагностики.
3. Доступность терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) пациентам с АС; возможности обеспечения пациентов новыми препаратами, не входящими в перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан (ОНЛС).
4. Возможности рационального распределения бюджетных средств за счет внедрения новой медицинской технологии.
5. Возможности регистров пациентов со СпА.

АС (M45.0 по МКБ-10) представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Распространенность АС в России составляет не менее 0,1%, заболеваемость — 79,6 на 100 тыс. населения. По разным данным, частота развития инвалидности у больных АС в Российской Федерации составляет от 20,5 до 56%, при этом стойкая утрата трудоспособности наступает в среднем через 15 лет от начала болезни, а средний возраст установления инвалидности составляет 46,3 года.

АС — одно из наиболее затратных заболеваний: в 2016 г. на лечение пациентов с данной нозологией из государственного бюджета было потрачено около 8 млрд рублей.

Основой комплексной терапии АС является регулярное использование нестероидных противовоспалительных препаратов, лечебная физкультура, а при недостаточной эффективности этих методов — назначение ГИБП, расходы на которые и составляют значимую часть бюджетных затрат. Поздняя диагностика заболевания, недостаточное использование рекомендованных ресурсов стандартной терапии, отсутствие полноценной системы реабилитации приводят к нерациональному использованию ГИБП.

До настоящего времени возможности генно-инженерной биологической терапии ограничивались только одним классом биологических препаратов — ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α). При этом у 20–40% больных имеет место недостаточный эффект (первичная или

град, Россия; ⁷127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, 11

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

³A.I. Evdokimov Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁴'Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

⁵Vladivostok Clinical Hospital Two, Vladivostok, Russia;

⁶Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia;

⁷Central Research Institute for Public Health

Organization and Informatization, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015;

³20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473;

⁴6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198;

⁵57, Russkaya St., Vladivostok 690105;

⁶1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd 400131;

⁷11, Dobrolyubov St., Moscow 127254

Контакты: Евгений Львович Насонов;
nasonov@irramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov;
nasonov@irramn.ru

Поступила 25.08.17

вторичная неэффективность — «ускользание» эффекта) или непереносимость этих препаратов. У этих больных нет других вариантов лечения, помимо повышения дозы того же препарата, что может увеличить риск развития нежелательных явлений, либо перехода на другой ингибитор ФНОα. При этом эффективность каждого следующего ингибитора ФНОα, согласно результатам проспективных клинических исследований, как правило, ниже предыдущего. С ингибированием ФНОα также связано повышение риска развития (реактивации) туберкулеза. С учетом этих обстоятельств, существует настоятельная необходимость внедрения в широкую клиническую практику препаратов с альтернативным механизмом действия.

Секукинумаб (Козэнтис) — это инновационный, первый в своем классе и единственный одобренный к применению в Российской Федерации препарат рекомбинантных полностью человеческих моноклональных антител к ИЛ17А. Препарат представляет вариант терапии активного АС с новым механизмом действия, реализующимся в таргетном воздействии на патогенез АС. Секукинумаб при СпА продемонстрировал высокую эффективность и стабильность ответа в отношении как купирования основных симптомов заболевания, так и торможения рентгенологического прогрессирования АС.

Благоприятный профиль безопасности секукинумаба, в том числе и в отношении развития туберкулеза, основывается на данных, полученных в 42 клинических исследованиях по разным показаниям, в которые было включено более 7 тыс. пациентов (6200 пациенто-лет воздействия секукинумаба). Инфекционные нежелательные явления были в основном представлены кандидозом легкой и умеренной выраженности и инфекциями верхних дыхательных путей, при этом ни одного случая развития туберкулеза или реактивации латентного туберкулеза не зарегистрировано.

Локальный опыт применения: в лечебных учреждениях России в рамках клинических исследований лечение секукинумабом получили в общей сложности 176 пациентов с АС (около 30% международной популяции исследований), результаты локального клинического опыта использования препарата опубликованы в научной прессе.

Секукинумаб включен в российские Национальные рекомендации, а также в европейские и американские рекомендации по лечению АС, псориатического артрита и псориаза. Секукинумаб включен в территориальные программы государственных гарантий ряда регионов Российской Федерации,

однако потребности в обеспечении пациентов со СпА, нуждающихся в назначении секукинумаба как препарата с альтернативным механизмом действия, не могут быть в полной мере удовлетворены за счет региональных бюджетов.

Согласно результатам фармакоэкономического исследования, проведенного Межрегиональной общественной организацией «Ассоциация клинических фармакологов», стоимость курса трехгодичной терапии секукинумабом ниже стоимости терапии адалимумабом и инфликсимабом на 41,6 и 57,7% соответственно. Анализ влияния на бюджет Программы государственных гарантий продемонстрировал, что использование секукинумаба за трехлетний период приведет к снижению расходов на 51,2%. В случае применения секукинумаба в рамках программы ОНЛС расходы на лечение АС за 3 года сократятся на 51,9%.

Таким образом, секукинумаб является альтернативой для тех пациентов с болезнью Бехтерева, у которых наблюдаются так называемое «ускользание» эффекта, непереносимость или противопоказания к назначению ингибиторов ФНОα. Для пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания секукинумаб может являться препаратом первого выбора.

На основании изученных материалов и последовавшей дискуссии участники совещания экспертов рекомендуют:

1. Главным внештатным специалистам ревматологам регионов Российской Федерации:

- принять к сведению и проинформировать врачей-ревматологов, что новый препарат для лечения АС секукинумаб обладает высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности; секукинумаб можно рекомендовать для назначения больным АС как в качестве препарата первой линии, наряду с ингибиторами ФНОα, так и при неэффективности или непереносимости ингибиторов ФНОα;
- при формировании региональных заявок на ГИБП учитывать потребность в препарате с альтернативным механизмом действия для пациентов с АС, у которых имеют место неэффективность, непереносимость или противопоказания к назначению ингибиторов ФНОα;
- рассмотреть вопрос о включении препарата секукинумаб в стационарный и амбулаторный перечни территориальной программы государственных гарантий для лечения пациентов с АС.

2. Президентам Ассоциации ревматологов России, Российского научного медицинского общества терапевтов и Региональной общественной организации «Амбулаторный врач»:

- с целью актуализации проблемы воспалительной боли в спине как одного из наиболее частых проявлений АС разработать программу повышения квалификации врачей амбулаторного звена (врачей участковых, терапевтов, врачей общей практики, семейных врачей);
- рассмотреть возможность подготовки и издания клинических рекомендаций (согласованный консенсус экспертов) для терапевтов и врачей общей практики по диагностике заболеваний, сопровождающихся болью в спине, раннему выявлению больных АС и дальнейшей их маршрутизации на амбулаторно-поликлиническом этапе;
- для улучшения ранней диагностики АС обсудить создание алгоритма маршрутизации пациентов с воспалительной болью в спине, а также возможности по его внедрению в клиническую практику.

3. Предложить главному внештатному специалисту ревматологу Минздрава России:

- принимая во внимание имеющиеся положительные данные об эффективности и безопасности секукинумаба, полученные в том числе при проведении клинических исследований в Российской Федерации, поддержать заявку, поданную в Минздрав России, о включении секукинумаба в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения», в «Перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан», стандарты оказания медицинской помощи при АС.

Включение секукинумаба в перечень ЖНВЛП и программу ОНЛС обоснованно, так как позволит при сохранении высокой клинической эффективности терапии снизить риск инвалидизации пациентов и существенно сократить расходы бюджета здравоохранения на лечение больных АС, а также не прямые и дополнительные затраты, связанные с выплатой социальных пособий и реабилитацией таких пациентов.

28-29.09.2017

I МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС АССОЦИАЦИИ РЕВМООРТОПЕДОВ

Школа ревмоортопедии и «SHOULDER AND ELBOW COURSE»

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА

- Возможности консервативного и хирургического лечения (артроскопия, эндопротезирование) плечевого и локтевого суставов
- Особенности поражения суставов при ревматических заболеваниях
- Современное представление о периоперационном ведении больных с ревматическими заболеваниями
- Особенности эндопротезирования при ревматических заболеваниях
- Современный подход к хирургии стопы и голеностопного сустава при ревматических заболеваниях
- Современный подход к хирургии кисти при ревматических заболеваниях
- Особенности лечения переломов при ревматических заболеваниях
- Проблема остеопороза в травматологии-ортопедии
- Вопросы патологии хряща

ПРИГЛАШЕННЫЕ ДОКЛАДЧИКИ

Роб Нелиссен, президент европейского хирургического общества ревматизма и артрита (ERASS), Лейден, Нидерланды

Пшемислав Любятовски, председатель Восточно-Европейского комитета Европейского общества хирургии плечевого и локтевого суставов (SECEC/ESSSE), Познань, Польша

Елизавета Кон, генеральный секретарь Международного общества восстановления хряща (ICRS), Милан, Италия

Паоло Паладини, член Восточно-Европейского комитета Европейского общества хирургии плечевого и локтевого суставов (SECEC/ESSSE), Католика, Италия

Янне Лехтинен, руководитель ортопедического отделения клиники Хатанпаа, Тампере, Финляндия

Стефан Шинделе, заместитель руководителя отделения хирургии кисти клиники Шультесс, член ERASS, президент BIRG (Bone Implant Research Group), Цюрих, Швейцария

Мариус М. Скарлат, член Европейского общества хирургии плечевого и локтевого суставов SECEC/ESSSE, Тулон, Франция

Марио Боррони, член Программного Комитета Европейского общества хирургии плечевого и локтевого суставов (SECEC/ESSSE), Италия

Фабрицио Кампи, член Европейского общества хирургии плечевого и локтевого суставов (SECEC/ESSSE), Форли, Италия

Йено Кисс, руководитель центра травматологии-ортопедии госпиталя Сэнт Джон, Будапешт, Венгрия

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Москва, ул. Лесная, д. 15